ZUR FRAGE DES VORKOMMENS UND DER HÄUFIGKEIT POSITIVER HAUTTESTS IN DER ALLERGIE DIAGNOSTIK

(ANALYSE DER ERGEBNISSE KUTANER UND INTRA – KUTANER HAUTTESTUNGEN 1970 – 1976)

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

REINHARD KOOP
aus Hamburg

BONN 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546505_0035

ZUR FRAGE DES VORKOMMENS UND DER HÄUFIGKEIT POSITIVER HAUTTESTS IN DER ALLERGIE DIAGNOSTIK

(ANALYSE DER ERGEBNISSE KUTANER UND INTRA – KUTANER HAUTTESTUNGEN 1970 – 1976)

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

REINHARD KOOP
aus Hamburg

BONN 1980

Angefertigt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät

der

Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. G. VELTMAN

2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. H. J. SENNEKAMP

Aus der Klinik und Poliklinik

der Haut- und Geschlechtskrankheiten

Direktor: Prof. Dr. H. W. Kreysel

Druck: UCS, Bonn

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	5
2.	Pathophysiologische Grundlagen	7
2.1	Immunbiologie	7
2.1.1	Das humorale Immunsystem	7
2.1.2	Das zelluläre Immunsystem	7
2.1.3	Immunreaktionstypen	7
2.1.3.1	Anaphylaktische Typ I - Reaktion	8
2.1.3.2	Zytolytische oder zytotoxische Typ II - Reaktion	8
2.1.3.3	Arthus - Typ III - Reaktion	8
2.1.3.4	Zelluläre Ekzem- und Tuberkulin - Typ IV- Reaktion	8
2.2	Allergene	9
2.3	Allergiediagnostik	9
2.3.1	In-vivo Methoden	10
2.3.1.1	Hauttest	11
2.3.1.2	Provokationstest	12
2.3.2	In-vitro Methoden	12
3.	Eigene Untersuchungen	13
3.1	Intrakutane Testung	14
3.1.1	Untersuchungsmethodik	14
3.1.1.1	Testmethoden und -durchführung	14
3.1.1.2.	Patientengut	16
3.1.1.2.1	Zusammensetzung	16
3.1.1.2.2	Untersuchungsgrund	16
3.1.1.2.3	Altersverteilung	19
3.1.2	Ergebnisse	22
3.1.2.1	Inhalationsallergene	23
3.1.2.2	Digestionsallergene	35
3.1.3	Diskussion	43
3.1.3.1	Geschlecht und Alter der Patienten	43
3.1.3.2	Inhalationsallergene	44
3.1.3.3	Digestionsallergene	54

		Seite
3.1.4	Zusammenfassung	57
3.2	Kutane Testung	59
3.2.1	Zur Frage allergischer Arzneimittelreaktionen	59
3.2.1.1	Gruppenallergien	60
3.2.2	Untersuchungsmethodik	61
3.2.2.1	Testmethoden und -durchführung	61
3.2.2.2	Patientengut	64
3.2.2.2.1	Zusammensetzung	64
3.2.2.2.2	Untersuchungsgrund	64
3.2.2.2.3	Altersverteilung	66
3.2.3	Ergebnisse	69
3.2.4	Diskussion	81
3.2.4.1	Geschlecht und Alter der Patienten	81
3.2.4.2	Medikamentengrundsubstanzen	83
3.2.4.3	Chemotherapeutika	83
3.2.4.4	Lokalanästhetika	85
3.2.5	Zusammenfassung	86
4.1	Anhang I: Allergenextrakte der intrakutanen Testung	89
4.2	Anhang II: Standardreihen der kutanen Testung	93
5.	Literaturverzeichnis	94

1. EINLEITUNG

Die allergischen Erkrankungen nehmen in unserer Umwelt und damit besonders in der ärztlichen Klinik und Praxis einen immer breiteren Raum ein. So hat nicht nur die Zahl der Allergene - der allergisierenden körperfremden Substanzen - sondern auch die der hiervon betroffenen Patienten ständig zugenommen. Häufiger Kontakt mit den verschiedensten, oft einen hohen Sensibilisierungsgrad erreichenden chemischen Substanzen, ein ständig steigender Arzneimittelkonsum, zunehmende Luftverunreinigung und zahlreiche Nahrungsmittelzusätze sind hier von ursächlicher Bedeutung. Amerikanische Schätzungen nahmen vor einigen Jahren an, dass jeder zehnte Mensch wenigstens einmal in seinem Leben allergisch-pathologische Erscheinungen zeige (46). Diese Zahl ist aber bei weitem zu niedrig, denn z. B. in der Bundesrepublik Deutschland nimmt man allein bis zu 1 Million Pollinosekranke an (17, 27, 46).

Die grosse Bedeutung, die den allergischen Krankheiten aus sozialmedizinischer Sicht zukommt, ist anhand dieser Zahlen zu erkennen, wird aber wohl noch deutlicher durch die Tatsache, dass beispielsweise 1957 in einem deutschen Krankenkassenbezirk viermal mehr Arbeitstage durch Bronchialasthma, als durch Diabetes mellitus verlorengingen (46).

Um mit gezielten therapeutischen Massnahmen gegen diese Erkrankungen erfolgreich sein zu können, ist eine sorgfältige anamnestische und diagnostische Vorarbeit erforderlich. Trotz der grossen Fortschritte, die auf dem Sektor der Immunologie in den letzten Jahren erzielt wurden, sind die Hauttests und die Provokationsproben besonders bei grösseren Patientenzahlen immer noch von vorrangiger Bedeutung.

In vorliegender Arbeit soll nach kurzem Abriss der Immunpathologie ein Überblick über die Ergebnisse der Allergiediagnostik mittels Routine-

Hauttest in der Hautklinik der Universität Bonn gegeben werden.
Es erfolgt eine Auswertung der in den Jahren 1970 bis 1976 durchgeführten Scratch-(Prick-) und Intrakutantestungen.
In der folgenden Diskussion sollen die vorliegenden Ergebnisse interpretiert und vergleichbaren Zahlen anderer Publikationen gegenübergestellt werden.

2. PATHOPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN

2.1 Immunbiologie

Eine "Allergie" ist eine durch einen körperfremden Stoff hervorgerufene Reaktionsbereitschaft des Organismus, die durch eine Bildung von Antikörpern verursacht wird. Die allergischen Erkrankungen gehören also in den Bereich der Immunpathologie. Der menschliche Organismus kann bei Kontakt mit einem Antigen immunologisch auf zwei Arten reagieren, weshalb auch von zwei Immunsystemen gesprochen wird:

2.1.1 Das humorale Immunsystem bildet nach erstem Kontakt mit einem Antigen durch Plasmazellen fünf Immunglobuline der Klassen IgM, IgG, IgA, IgD und IgE. Beim zweiten Antigenkontakt werden innerhalb kürzester Zeit grosse Mengen Immunglobuline freigesetzt und Überempfindlichkeitsreaktionen vom "Frühtyp" treten auf.

2.1.2 Das zelluläre Immunsystem bildet bei erstmaligem Kontakt immunkompetente Lymphozyten, die durch den Blutkreislauf in sämtliche Organe gelangen und diese "sensibilisieren". Dieser Sensibilisierungsvorgang dauert 8 - 14 Tage. Bei erneuter Einwirkung dieses Antigens (Allergens) läuft wegen der bereits vorhandenen geprägten Lymphozyten derselbe Vorgang wesentlich schneller ab und führt durch Liberierung von Lymphokininen zum klinischen Bild des sogenannten Spätreaktionstyps.

2.1.3 Immunreaktionstypen

Nach C o o m b s und G e l l (12) werden anhand der Pathogenese und der klinischen Bilder vier Typen der Antigen-Antikörper-Reaktionen unterschieden:

- humorale Reaktion vom anaphylaktischen Typ I
- humorale Reaktion vom zytolytischen (zytotoxischen) Typ II
- humorale Reaktion vom Arthus-Typ III (Komplexsyndrom)
- zelluläre Reaktion vom Tuberkulin- und Ekzemtyp IV

2.1.3.1 Anaphylaktische Typ I-Reaktion

Hier reagiert das Antigen mit dem Antikörper IgE an der Mastzellen- oder Basophilenmembran, wodurch es zur Freisetzung von Histamin und anderen Substanzen kommt. Klinische Erscheinungen sind der anaphylaktische Schock, Asthma bronchiale, Rhinitis allergica und Urticaria. Auslösende Allergene einer anaphylaktischen Reaktion oder einer Urticaria sind vor allem Arzneimittel, Insektengifte und Nahrungsmittel. Bei der Atopie - genetisch bedingter Besonderheit des humoralen Immunsystems - der Respirationsorgane sind es vor allem Inhalationsallergene wie Pollen, Schimmelpilzsporen, Hausstaub, Tierhaare, Milben u. a., in seltenen Fällen auch Nahrungsmittel (48, 59).

2.1.3.2 Zytolytische oder zytotoxische Typ II - Reaktion

Blutzellen mit angelagertem Antigen bilden mit IgG oder IgM einen Komplex und werden unter Aktivierung von Komplement phagozytiert (31). In der Dermatologie spielt dieser Reaktionstyp eine untergeordnete Rolle.

2.1.3.3 Arthus-Typ III - Reaktion

IgM und IgG-Antikörper bilden mit den Antigenen Komplexe und führen unter Beteiligung des Komplementsystems über einen komplizierten Reaktionsmechanismus letztlich zu Gefäss-Schädigungen. Das klinische Bild sind hier vor allem Vaskulitiden, Serumkrankheit und allergische Alveolitis, wofür als auslösende Ursachen vor allem die bakteriellen Allergene und Arzneimittel verantwortlich gemacht werden (60).

2.1.3.4 Zelluläre Ekzem- und Tuberkulin-Typ IV - Reaktion

Spezifische sensibilisierte T-Lymphozyten verbinden sich mit dem besonders in der Haut lokalisierten Antigen, was zur Freisetzung der sogenannten Lymphokinine führt. Das typische klinische Bild der Ekzem-Typ-Reaktion ist das allergische Kontaktekzem, Sonderformen hiervon das photoallergische und das haematogene Kontaktekzem (31, 48).

Die wichtigsten allergisierenden Substanzen des Kontaktekzems sind vorwiegend niedermolekulare Stoffe unserer Umwelt, wie Metalle, Aromate, Terpene, Antibiotika und andere, die im Beruf, Haushalt oder Freizeit mit der Haut in Berührung kommen. Da sie erst durch eine Verbindung mit körpereigenen Proteinen als Vollantigene wirksam werden, bezeichnet man sie auch als Halbantigene oder Haptene.

2.2 Allergene

Die Stoffe, die bei den allergischen Erkrankungen - Allergosen - als auslösende Schadstoffe Allergenpotenz besitzen, sind primär apathogen, also für die Mehrzahl der Menschen unschädlich. Es sind körperfremde Substanzen, die nicht infektiös wirken. Auf natürlichem Weg gelangen diese Allergene in den Körper:

per inhalationem - Inhalationsallergene, wie z. B. Pollen der verschiedenen Pflanzen, Schimmelpilzsporen, Hausstaub mit den darin enthaltenen Milben, Bettfedern, Tierhaare, gewerblicher Staub, u. a.

per os - Digestionsallergene, wie z. B. verschiedene Nahrungsmittel mit besonderer Bedeutung wie Ei, Milch, Fisch, Fleisch und Gemüse sowie oral zugeführte Arzneimittel und vermutlich eine Vielzahl von Nahrungsmittel- und Arzneimittelzusätzen wie Konservierungsstoffe, Geschmacksstoffe, Füllstoffe und deren Abbauprodukte im Körper (13, 17).

durch Hautkontakt - Kontaktallergene, wie z. B. Metalle, Terpene, Kosmetika, Medikamente mit externer Anwendung, Aromate und viele andere mehr.

2.3 Allergiediagnostik

Allein das klinische Bild gibt keinen Aufschluss über das Vorhandensein einer allergischen Erkrankung und schon gar nicht über das auslösende Allergen. Die Freisetzung o. g. pharmako-dynamischer Stoffe wie Histamin, Serotinin, biologisch aktive Globuline, u. a. kann auch durch andere physikalische, chemische oder toxische Gewebereize ausgelöst werden, was zu gleichartigen morphologisch-

funktionellen Krankheitsbildern führen kann (17, 64). Die fundierte Diagnose einer Allergie ist erst durch spezielle Untersuchungsverfahren zu erreichen.

An erster Stelle steht hier neben dem klinischen Befund eine ausführliche, speziell ausgerichtete Anamnese. Möglichst genaue Angaben des Patienten bei gezielter Fragestellung des Arztes können wichtige Hinweise erbringen, wobei auch die Familienanamnese wegen der hohen Heredität allergischer Erkrankungen grosse Bedeutung hat. Zeitliche, (z. B. saisonal-perennial) und örtliche, (z. B. Arbeitsplatz, häusliches Milieu) Hinweise zur Exposition, sowie Art und Umfang derselben können entscheidende Faktoren zur Identifizierung des auslösenden Allergens sein. Besondere Bedeutung kommt auch Randsymptomen und oft wenig beachteten, flüchtigen Ersterscheinungen zu, wie rezidivierende Konjunktivitis, Pruritus, nicht deutbare Magen-Darm-Beschwerden, usw. Die Kontaktregel von H a n s e n (22) besagt, dass bevorzugt die Organe zuerst reagieren, auf die das Allergen zuerst trifft, wodurch eventuell auf eine Zugehörigkeit des Allergens geschlossen werden kann.

2.3.1 In-vivo-Testmethoden

Der Nachweis einer Sensibilisierung erfolgt - vor allem im Routine-Betrieb einer Klinik oder Praxis - nach wie vor in-vivo durch Haut- und Provokationstests. Die von Blackley zum erstenmal durchgeführten und beschriebenen Testmethoden stellen auch heute noch mit einigen methodischen Änderungen das Grundgerüst des klinischen Allergennachweises.

2.3.1.1 Hauttest

Da die Gewebe des Organismus entsprechend dem Sensibilisierungsmechanismus ubiquitär spezifisch sensibilisiert werden, lässt sich auch an der gut zugänglichen Haut mit entsprechenden Allergenen zu diagnostischen Zwecken eine lokale Reaktion auslösen. Bei genauer Dosierung der Allergenmengen kann ausser der qualitativen, im begrenzten Umfang auch eine quantitative Aussage gemacht werden. Entsprechend der Art des nachzuweisenden Allergens, bzw. des allergischen Reaktionstyps werden die Hauttests als Cutan- (Prick- oder Scratch-), Intrakutan- oder Epikutantests durchgeführt.

Mit Hilfe des Prick- oder Scratchtests und des Intrakutantests werden Reaktionen des Frühtyps (anaphylaktische Reaktion) ausgelöst. Kleine Mengen des Allergens, bzw. Allergen-Extraktes bestimmter Herstellung in bestimmter Konzentration gelangen mittels Injektionsnadel bei Intrakutantest oder durch Ritzung der Epidermis beim Scratchtest in die Haut zum Gefäss-System. Nach 10 - 20 Minuten kann die Testreaktion ausgewertet werden.

Eine andere Methode, der Prausnitz-Küstner-Test, benannt nach den Urhebern, hat heute kaum noch Bedeutung. Das Serum eines sensibilisierten Spenders wurde dabei einem nicht empfindlichen Empfänger injiziert. Nach einer Latenzperiode von einigen Stunden wird das zu testende Antigen in die präparierte Hautstelle injiziert, die dann wie bei der kutanen Sofortreaktion eine Quaddel mit Erythem zeigt.

Zur Hauttestung der Spätreaktion vom Ekzemtyp wird der Epikutantest angewandt. Das Allergen oder vermutet allergisierende Substrat wird mittels bestimmter Testpflaster verschiedener Zusammensetzung (allergenarm) in bestimmter - jeweils vorher auszutestender - Konzentration (Prüfkonzentration) auf die Haut gebracht und dort bis zur ersten Auswertung nach 24 Stunden belassen.

Als modifizierte Formen des Scratchtest können der Reibtest - die reine Substanz wird in die Haut eingerieben (16) - und der Klebestreifenabreisstest - das stratum corneum wird mit einem Klebestreifen durch mehrmaliges Abreissen entfernt - angesehen werden.

2.3.1.2 Provokationstest

Zur sicheren Abklärung einer Inhalationsallergie kann im Zweifelsfall ein Provokationstest am Manifestationsorgan durchgeführt werden. Allerdings sollte hierfür ausreichend Erfahrung und gutes Instrumentarium vorhanden sein, um plötzliche Zwischenfälle sicher beherrschen zu können. Häufig angewendet werden der Inhalations- - Einatmen von zerstäubtem, wässerigen Allergenextrakt - und der Ophthalmo- und Nasaltest - Einträufeln des Extrakts auf die Schleimhäute.

2.3.2 In-vitro-Testmethoden

Für die in-vitro-Tests, die hier nur kurz erwähnt werden sollten, sind aufwendigere Laboruntersuchungen notwendig. Entscheidende Fortschritte auf diesem Gebiet wurden erzielt, als I s h i z a k a und J o h a n s s o n 1966 der Nachweis des IgE gelang und von W i d e der sogenannte Radio-Allergo-Sorbent-Test (R A S T) entwickelt wurde. Andere in-vitro Testssind der Makrophagen-Test, der Basophilen-Degranulationstest, der Lymphozytenstimulationstest und der Leukozyten-Histamin-Liberationstest.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

In vorliegender Arbeit erfolgt die Auswertung der im Zeitraum vom 1. 1. 1970 bis 31. 12. 1976 durchgeführten routinemässigen kutanen und intrakutanen Testungen im Allergie-Testlabor der Hautklinik der Universität Bonn. In diesen sieben Jahren wurden rund 12.000 Patienten mit allergologischen Hauttests - epikutan, kutan und intrakutan - untersucht, in jedem Jahr etwa 1.700. Wegen dieser Vielzahl war die Anamnese jedes einzelnen Patienten im Rahmen dieser Arbeit nicht auswertbar.

Die Gegenüberstellung von Anamnese und Testbefund, bzw. Testergebnis bleibt einer besonderen Studie vorbehalten. Ebenso wird auf die Relation zwischen der Anzahl durchgeführter Testungen und positiver Reaktionen verzichtet, da keine Aussage über Qualität der Testmethodik, -extrakte, o. a., gemacht werden soll.

Vorliegende Auswertungen beziehen sich auf die aufgetretenen positiven Reaktionen bei in oben genanntem Allergie-Testlabor durchgeführten kutanen und intrakutanen Hauttestungen. Zunächst soll die Zusammensetzung des Patientengutes mit positivem Hauttest nach Geschlecht und Altersgruppen untersucht werden. Das Vorliegen bestimmter Verdachtsdiagnosen, bzw. das klinische Bild als Untersuchungsgrund soll lediglich zahlenmässig erfasst werden. Es erfolgt sodann die Ermittlung der Häufigkeiten von positiven Testreaktionen auf die einzelnen Mischextrakte und deren prozentualer Anteil im Patientengut. Diese relativen Häufigkeiten sollen in den sieben untersuchten Jahren einzeln betrachtet werden, um mögliche trendmässige Verschiebungen erkennen zu können. Weiterhin soll ermittelt werden, welche Altersgruppen beider Geschlechter den grössten Anteil unserer positiven Testreaktionen zeigen und ob Allergen(extrakt) - spezifische Verschiebungen im Altersprofil auftreten. Die Ergebnisse der sogenannten "Aufsplitterung" - Testung der Einzelextrakte nach positiver Mischextraktreaktion - sollen die Häufigkeit des Vorkommens von Reaktionen gegenüber bestimmten Allergenen darstellen. Dieses kann weitere

Aussagen über das Vorkommen dieser Allergene, die Allergenpotenz o. a. eventuell ermöglichen.

3.1. Intrakutane Testung

3.1.1 Untersuchungsmethodik

3.1.1.1 Testmethoden und -durchführung

Im Allergie-Testlabor der Bonner Hautklinik wird die Intrakutantestung als Suchtest durchgeführt, wie bereits H a n s e n (22) ihn als "Grosse Allergenprobe" konzipierte. Es werden zunächst Mischextrakte verwendet, um die Zahl der Proben möglichst klein zu halten. Die jeweiligen Einzelextrakte werden nach positivem Ausfall einer Mischprobe getestet. Mit einer Tuberkulinspritze und Kanüle der Stärke 20 werden 0,03 bis 0,05 ml der Extraktlösung streng intrakutan injiziert. Besonderer Wert wird auf die gleiche Grösse der gesetzten Quaddeln gelegt. Im Normalfall wird der Test an der Rückenhaut angelegt, wobei wegen der grösseren Reaktionsbereitschaft beidseitig der Wirbelsäule ein handbreites Areal ausgespart wird. Aufgrund negativer Erfahrungen wird die Haut nicht mehr mit Äther, Alkohol oder anderen Substanzen reinigend vorbehandelt, da häufig eine Verfälschung der Ergebnisse beobachtet wurde. Nach 20 Minuten wird das Ergebnis abgelesen. Nach dem Vorschlag von H a n s e n wird auch in Bonn die Ausprägungsstärke des Erythems mit den Zahlen 1, 2 und 3, die Grösse der Quaddel mit 4, 5 und 6 bewertet. Die Reaktion muss eindeutig zu erkennen sein und auch im richtigen Verhältnis sowohl zur Negativ-, als auch zur Positiv-Kontrolle stehen. Zweifel bei einer Reaktionsbewertung im unteren Grenzbereich führen zu einer Einstufung nach negativ. Als Negativkontrolle dient physiologische NaCl Lösung, als Positivkontrolle Histamin 1: 10000. Die Testung wird möglichst in beschwerdefreier Zeit durchgeführt, wie beispielsweise Pollen nur ausserhalb der Blühzeiten von Anfang Oktober bis höchstens Mitte März getestet werden. Ausserdem dürfen die Patienten

nicht unter dem Einfluss von Antihistaminika, Kortikosteroiden oder anderen Medikamenten mit Antihistaminwirkung stehen, um so "falsch-negative" Ergebnisse zu vermeiden.

Es kann angezeigt sein, bei vorangegangenen schweren klinischen Veränderungen, z. B. eines anaphylaktischen Schocks, zunächst geringere als die handelsüblichen Konzentrationen zu verwenden oder den Test als Pricktest durchzuführen.

In dem zur Auswertung gelangenden Zeitraum wurden Allergenextrakte der Firma Allergopharma verwendet. Im Verlaufe des Jahres 1974 wurde die Zusammensetzung der Standardreihe der Inhalationsallergene von 9 auf 11 Mischextrakte erweitert und in ihrer Kombination untereinander nach botanischen Gesichtspunkten besser aufeinander abgestimmt. Das gleiche trifft für die Nahrungsmitteltestreihe zu, die 1975 von 6 auf 9 Mischextrakte mit teilweise geänderten Zusammensetzungen erweitert wurde. Die Ursache dieser Testreihenänderungen lag beim Hersteller und Lieferanten der Extrakte. Aus diesem Grunde war es notwendig, die Auswertung in diese zeitlichen Perioden zu unterteilen. So ergeben sich als Basis für die relativen Anteile positiver Reaktionen jeweils andere Zahlen.

Gleichzeitig mit dem Einsatz der neuen Standardreihen wurden Extrakte derselben Firma für Scratchtestungen eingesetzt, die bei Kindern bis zum Alter von 10 Jahren wegen des geringen Risikos und der leichteren, problemloseren Testausführung zur Anwendung kamen.

Mit einer Blutabnahmelanzette wird die Haut oberflächlich geritzt. Die gesetzten Läsionen sollten die gleiche Länge von etwa 5 mm haben. Nennenswerter Blutaustritt darf nicht eintreten. Sodann wird ein Tropfen der Extraktlösung auf den "Scratch" gesetzt. Die Auswertung erfolgt analog der Beschreibung für die intrakutane Testung. (Auflistung und Zusammensetzung der Mischextrakte im Anhang).

3.1.1.2 Patientengut

3.1.1.2.1 Zusammensetzung

Die Patienten, die im Allergietestlabor der Bonner Universitätshautklinik zur intrakutanen Testung kommen, sind in erster Linie auf Grund ihrer Beschwerden von Facharztpraxen wie Internisten und Hals-Nasen-Ohren-Ärzten aus dem umliegenden Raum überwiesen worden. In der weiteren Rangfolge kommen Personen von anderen Abteilungen des Bonner Klinikums und aus der Hautklinik.

Soweit vorhanden und vom entsprechenden Facharzt gestellt, wird die Diagnose nichtdermatologischer Krankheitsbilder wie Asthma oder Bronchitis, übernommen. Untersuchungen zum Ausschluss anderer, z. B. organischer Ursachen für die geklagten Beschwerden können indiziert sein. Vor Beginn der Testung sollen mittels eines grossen Fragebogens möglichst präzise und aufschlussreiche Angaben über in Frage kommende auslösende Faktoren - die Exposition - gewonnen werden, um den Testumfang so gering wie möglich halten zu können.

3.1.1.2.2 Untersuchungsgrund

Anhand der vorangegangenen anamnestischen Erhebungen, des klinischen Befundes, des Überweisungs-, bzw. Untersuchungsgrundes oder der Verdachtsdiagnose ist eine Einteilung der Patienten mit positiven Reaktionen bei intrakutaner Testung möglich. Von den 3380 betroffenen Personen in der Zeit von Januar 1970 bis Dezember 1976 konnten nur die Angaben von 2.656 (= 78,6 %) in diese Auswertung einbezogen werden, da die diesbezüglichen Hinweise teilweise zu wenig differenziert waren.

Verdachtsdiagnose	Anzahl Patienten	%
Rhinitis	1124	42,3
Asthma bronchiale	409	15,4
Bronchitis chronica	198	7,5
Rhinitis + Asthma	85	3,2
Rhinitis + Bronchitis	58	2,2
Urticaria	348	13,1
Konjunktivitis	90	3,4
Ekzem	146	5,5
Nahrungsmittelallergie	77	2,9
Tierhaarallergie	14	0,5
Insektenallergie	42	1,6
Arzneimittelallergie	65	2,5
	2656	100,1

Tabelle 1: Häufigkeit der Verdachtsdiagnose bei den Patienten mit positivem Intrakutantest

Deutlich an erster Stelle dieser Häufigkeiten liegt die Gruppe der Rhinitispatienten. Hierzu gehören der irrtümlich so bezeichnete Heuschnupfen, die Rhinitis allergica, Rhinitis vasomotorica und Rhinitis chronica mit 42,3 %. Berücksichtigt man ausserdem die Patienten, die ausser an Bronchitis, bzw. Astma bronchiale auch an Rhinitis leiden, so ergeben sich 47,7 % mit Rhinitis-Beschwerden. Es folgen das Asthma bronchiale mit 15,4 %, bzw. 18,6 % und die chronische Bronchitis mit 7,5 %, bzw. 9,6 %. Lediglich die Urticaria ist ausser diesen mit 13,1 % noch relativ häufig vertreten. Allerdings nahm der relative Anteil dieses Untersuchungsgrundes von 1970 mit 21,3 % bis zum Jahre 1976 mit 4,5 % beständig ab.

Die Zahlen für die Patienten mit Verdacht auf Arzneimittelallergie und Ekzem (= Kontaktekzem) ergeben sich dadurch, dass

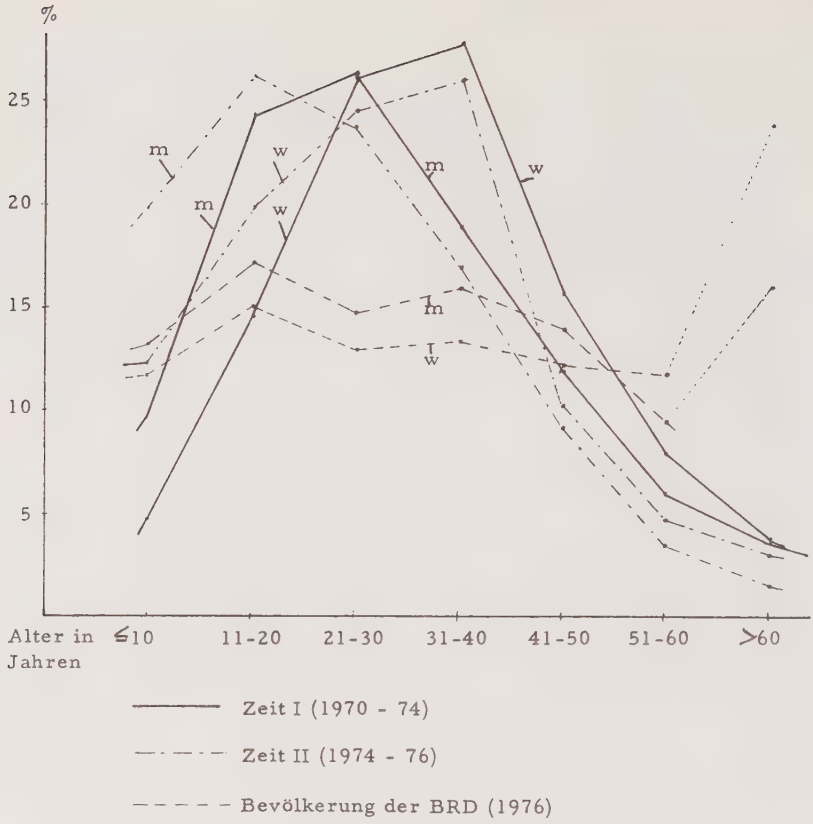


Abb. 1 = Prozentuale Altersverteilung der Patienten und der Bevölkerung der BRD

aus der Anamnese und dem klinischen Bild keine klaren Schlüsse gezogen werden konnten und neben der epikutanen oder kutanen auch die intrakutane Testung für indiziert gehalten wurde, was sich anhand der Ergebnisse auch als richtig erwies.

Vergleichbare Zahlen finden sich bei E d f o r s - L u b s (9), wo neben Asthma und Heuschnupfen allerdings die Nahrungsmittelallergiker einen beträchtlichen Anteil stellen und bei M i r s a l i m (33), wo der Anteil der Rhinitis-Patienten sogar über 60 % liegt, gefolgt von den Asthmatikern mit 21 %.

3.1.1.2.3 Altersverteilung

Die 3.380 Patienten mit positiven intrakutanen Testreaktionen verteilen sich auf 7 Altersgruppen wie in Tabelle 2 zu ersehen. Auffallend ist der Gipfel der männlichen Patienten zwischen

Alter in Jahren	Patienten männlich 1970-74	Patienten männlich 1974-76	Patienten weiblich 1970-74	Patienten weiblich 1974-76	Bevölkerung BRD männlich 1976	Bevölkerung BRD weiblich 1976
bis 10	9,7	19,7	4,7	12,2	13,1	11,4
11 - 20	24,1	25,8	14,5	19,8	17,3	15,0
21 - 30	26,2	23,7	26,1	24,4	14,7	12,9
31 - 40	18,8	16,9	27,6	25,8	15,8	13,3
41 - 50	11,8	9,2	15,6	10,2	13,9	12,1
51 - 60	5,9	3,4	7,8	4,7	9,4	11,7
über 60	3,5	1,4	3,7	2,9	15,8	23,6
Gesamt	50,9	51,2	49,1	48,8	47,6	52,4

Tabelle 2: Prozentuale Anteile der Patienten in Altersgruppen im Vergleich mit der Bevölkerung der BRD *

*Quelle: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden

11 und 30 Jahren, während er bei den weiblichen zwischen 21 und 40 Jahren liegt. Insgesamt treten die Symptome allergischer Erkrankungen aufgrund von Inhalations- und Digestionsallergenen bei männlichen Personen etwas eher auf als bei weiblichen (s. auch Abb. 1).

Fast identische Zahlen der Altersgruppenverteilung der Patienten finden sich bei R a s m u s o n (37), ähnliche, nur wenig abweichende, bei R ü d i g e r (45) und B r y a n t (7). Arbeiten, die das Auftreten erster Symptome, besonders der Inhalationsallergien ausgewertet haben, wie B r y a n t (7), W ü t h r i c h (67), S m i t h (55), finden das Manifestationsalter mit einem hohen Prozentsatz in der ersten Lebensdekade, was auch nicht verwunderlich ist, da diese Allergene saisonal fast überall vorkommen und eine frühe Sensibilisierung stattfinden kann.

Mit dem Zeitpunkt der Einführung der Scratchtestung bei Kindern bis zu 10 Jahren im Herbst 1974 hat der Anteil dieser Patienten in unserem Krankengut deutlich zugenommen. Die Ursache dafür ist vor allem auch darin zu sehen, dass die intrakutane Testung bei Kindern wegen des erhöhten Risikos nur mit Vorbehalten durchgeführt wurde. Seit dem Einsatz der Prick-Lösungen kann mit wesentlich geringerem Risiko und damit auch bei fast allen Kindern die Testung auf Inhalations- und Nahrungsmittelallergene vorgenommen werden.

Aus Abbildung 1 und Tabelle 2 ist zu ersehen, dass das Verhältnis der männlichen zu weiblichen Patienten mit positiven Testreaktionen annähernd gleich ist. Dieses ist auch in den sieben einzeln ausgewerteten Jahren zu beobachten. Die grösste Differenz findet sich 1971, wo der männliche Anteil 53,7 % betrug, was noch kein signifikanter Unterschied ist.

Jahr	Patienten Anzahl	davon männlich Anzahl	%	davon weiblich Anzahl	%
1970	373	181	48,5	192	51,5
1971	438	235	53,7	203	46,3
1972	455	222	48,8	233	51,2
1973	552	286	51,8	266	48,2
1974	489	249	50,9	240	49,1
1975	575	288	50,1	287	49,9
1976	498	263	52,8	235	47,2

Tabelle 3: Verteilung der Patienten mit positivem Intrakutantest nach dem Geschlecht von 1970 bis 1976

3.1.2 Ergebnisse

Im gesamten Zeitraum zeigten 3.429 Patienten positive Reaktionen im Intrakutantest. Aufgrund teilweise fehlender oder nicht ganz zweifelsfreier Daten konnten 49 Fälle in vorliegende Untersuchungen nicht einbezogen werden, so dass die Testergebnisse von 3.380 Patieten hier zur Auswertung gelangen. Es soll zunächst die Reaktion auf Mischextrakte untersucht werden, denn Einzelextrakte werden nur nach vorausgegangenem positiven Testausfall des entsprechenden Mischextraktes geprüft. Insgesamt traten bei der Intrakutantestung mit Mischextrakten 17.775 positive Reaktionen auf. Es lässt sich nun die theoretische Anzahl Reaktionen eines jeden einzelnen Patienten errechnen. Diese rechnerische Grösse, die sich durch den Quotienten aus der Summe aller positiven Reaktionen gegenüber Mischextrakten und der Anzahl positiv reagierender Patienten ergibt, soll "Polyvalenzfaktor" genannt werden. Bei der intrakutanen Testung in der Bonner Hautklinik in der Zeit von 1970 - 1976 ergibt sich somit ein Polyvalenzfaktor von 5,26.

Die Ergebnisse der Intrakutantestung werden in dieser Untersuchung nach den Allergengruppen Inhalationsallergene und Digestionsallergene getrennt ausgewertet. Notwendig wird diese Gliederung durch die zu verschiedenen Zeitpunkten vorgenommenen Unterstellungen des Allergenextraktprogramms. Da viele Patienten auf Mischextrakte beider Allergengruppen Reaktionen zeigten und zum anderen bis 1974 die Form der Testprotokolle dieses nur schwer ermöglichte, konntendie Patienten in der Auswertung den o. g. Allergengruppen nicht getrennt zugeordnet werden. Grundlage der folgenden relativen Häufigkeiten von Reaktionen auf Mischextrakte der Inhalationsallergene und der Digestionsallergene ist also die Gesamtpatientenzahl von 3.380.

3.1.2.1 Inhalationsallergene

Im letzten Abschnitt wurde bereits auf die zwischenzeitliche Programmänderung des Herstellers der Allergenextrakte bezüglich der Zusammensetzung der Standardreihe hingewiesen. Wegen der unterschiedlichen Komponenten der Mischextrakte ist es notwendig, die Auswertung der positiven Testreaktionen auf Inhalationsallergene im Auswertungszeitraum vom 1. 1. 1970 bis 31. 12. 1976 in zwei zeitliche Abschnitte zu unterteilen, die im Sommer 1974 enden, bzw. beginnen. Lediglich Hausstaub und die Schimmelpilzmischungen blieben unverändert, sollen aber aus Gründen der Übersichtlichkeit und wegen der altersmässig leicht veränderten Patientenzusammensetzung ebenfalls in o. g. Zeiträume untergliedert werden. Die Periode vom 1. 1. 1970 bis zum Sommer 1974 soll im Folgenden Zeit I, die vom Herbst 1974 bis zum 31. 12. 1976 Zeit II genannt werden.

Von den 3.380 Patienten entfallen 1.953 auf den Zeitraum I und 1.427 auf den Zeitraum II. Insgesamt traten 15.813 Reaktionen gegenüber den Inhalationsmischextrakten auf, hiervor 6.782 in der Zeit I und 9.031 in der Zeit II.

In der Tabelle 4 ist die Anzahl und der prozentuale Anteil positiver Reaktionen der Mischextrakte an der Gesamtzahl der positiv reagierenden Patienten aufgelistet. Die grössten Häufigkeiten finden sich bei den Pollen - besonders den Gräsermischungen - und Hausstaub. Besonders auffallend ist allerdings die Tatsache, dass die Prozentzahlen der Zeit II bis auf die der Schimmelpilzmischung II alle höher liegen als in der Zeit I. Eine aussergewöhnliche Ursache ist hierfür nicht bekannt. Weder wurde die Testmethodik geändert, noch erfolgte ein entscheidender Personalwechsel bei der Testdurchführung oder eine spezielle Patientenauswahl, so dass hier die Vermutung naheliegt, dass der Grund bei den neuen Testextrakten zu suchen ist, die offenbar empfindlicher eingestellt sind.

Mischextrakt	Patienten mit positiven Reaktionen: Zeit I Anzahl	Zeit I %	Zeit II Anzahl	Zeit II %	männlich Anzahl	männlich %	weiblich Anzahl	weiblich %
Pollen-Gräser	772	39,5	-	-	427	55,3	345	44,7
Pollen-Bäume	845	43,3	-	-	435	51,5	410	48,5
Pollen-Blumen	624	32,0	-	-	320	51,4	304	48,6
Mischpollen I	-	-	777	54,5	412	53,0	365	47,0
Mischpollen II	-	-	852	59,7	456	53,5	396	46,5
Mischpollen III	-	-	988	69,2	538	54,5	450	45,5
Mischpollen IV	-	-	1.017	71,3	548	53,9	469	46,1
Mischpollen V	-	-	909	63,7	483	53,5	426	46,9
Tierhaare	643	32,9	-	-	321	49,9	322	50,1
Tierepithelien I	-	-	627	43,9	302	48,2	325	51,8
" II	-	-	650	45,6	320	49,2	330	50,8
Federmischung	450	23,0	-	-	207	46,0	243	54,0
"	-	-	702	49,2	356	50,7	346	49,3
Hausstaub	874	44,8	-	-	482	55,2	392	44,8
"	-	-	987	69,2	506	51,3	481	48,7
Schimmel I	909	46,5	-	-	498	54,8	411	45,2
" II	1.047	53,6	-	-	549	52,4	498	47,6
" I	-	-	815	57,1	416	51,0	399	49,0
" II	-	-	707	49,5	342	48,4	365	51,6
Tabak	362	18,5	-	-	175	48,3	187	51,7
Wolle/Baumwolle	247	12,7	-	-	98	39,7	149	60,3
Patienten Gesamt	1.953	100,0			993	50,8	960	49,2
			1.427	100,0	730	51,2	697	48,8
Summe der Reaktionen	6.782		9.031		8.191	51,8	7.622	48,2
$\bar{x} \pm 1\,s$						54,0 - 46,0 %		

Tabelle 4: Häufigkeiten der positiven Ergebnisse der intrakutanen Testung auf Inhalationsallergene mit prozentualen Anteilen beider Geschlechter.

Mischextrakte	1970	1971	1972	1973	1974 I	1974 II	1975	1976
Graspollen	30,3	41,9	37,9	47,9	45,7			
Baumpollen	47,1	47,2	37,7	42,0	45,7			
Blumenpollen	10,5	34,6	30,9	38,8	37,0			
Mischpollen I						55,3	52,7	53,7
Mischpollen II						61,0	53,6	60,6
Mischpollen III						63,1	67,8	68,9
Mischpollen IV						64,2	68,8	68,3
Mischpollen V						59,1	64,0	62,4
Tierhaare	31,1	29,8	33,3	33,5	31,2			
Tierepithelien I						49,1	50,3	26,3
" II						43,6	50,0	35,1
Federmischung	28,9	25,7	13,4	21,9	34,1	52,8	49,3	38,8
Hausstaub	32,0	39,6	25,7	69,0	63,8	65,3	80,5	55,2
Schimmel I	10,7	63,3	57,2	69,0	68,8	60,4	47,4	40,7
Schimmel II	8,3	58,8	47,8	58,0	62,3	53,7	56,7	54,8
Tabak	19,3	25,5	18,2	17,3				
Wolle/Baumw.	24,0	11,4	9,7	10,3	6,5			

Tabelle 5: Anteil der Patienten mit positiven Testreaktionen auf die einzelnen Allergenmischextrake im Intrakutantest in den Jahren 1970 bis 1976 in Prozent bezogen auf die Gesamtzahl positiv reagierender Patienten.

Wie aus Tabelle 5 zu ersehen ist, verteilt sich der prozentuale Anteil der positiven Reaktion gleichmässig auf den gesamten Zeitraum der Auswertung. Nahezu alle Werte im Zeitraum II nach dem Testextraktwechsel liegen höher, und zwar um etwa 25 Prozentpunkte, was durch die besseren Diagnosen von Mehrfachsensibilisierungen aufgrund empfindlicherer Testextrakte bedingt sein dürfte. Dieses lässt sich auch im Polyvalenzfaktor erkennen. So ergibt sich für die Zeit I ein Polyvalenzfaktor von 3,47 und für die Zeit II von 6,33; selbst wenn

berücksichtigt wird, dass ab 1974 ein Extrakt mehr geprüft wurde, so bleibt immer noch für die Zeit II ein Faktor von 5,77 in der Standardreihe der Inhalationsallergen-Mischextrakte. Allerdings sind Allergene naher Verwandschaft wie Pollen und Schimmel, sowie Tierepithelien jeweils in mehrere Gruppen unterteilt. Berechnet man die Reaktion Pollen, Schimmelpilz und Tierepithelien jeweils nur einmal und zwar mit den entsprechenden höchsten Einzelwerten, so ergibt sich für die Zeit I ein Faktor von 2,29 und für die Zeit II von 2,92. Ab 1974 liegt der Polyvalenzfaktor damit um etwa 25 % höher. Für den gesamten Zeitraum beträgt der Polyvalenzfaktor dann 2,56.

In der Tabelle 4 sind ausserdem die prozentualen Anteile weiblicher und männlicher Allergiker mit Reaktionen auf die einzelnen Allergenextrakte angegeben. Ausser den Mittelwerten ist der Toleranzbereich von einer Standardabweichung ($\bar{x} \pm 1\ s$) errechnet. Geringfügig ausserhalb dieses Tolerenzbereiches liegen zwei Pollenwerte, ein Hausstaub- und ein Schimmelmischungswert mit höheren Anteilen männlicher Patienten. Lediglich bei Wolle/Baumwolle findet sich der weibliche Anteil deutlich oberhalb des 2 s - Bereiches. Als Erklärung bietet sich der häufigere und intensive Umgang der Hausfrau mit diesem Material an. Insgesamt liegt der Anteil männlicher Patienten mit 51,1 % und der positiven Reaktionen dieser Patienten mit 51,8 % etwas höher als der weiblicher.

Bei den Pollenreaktionen beträgt das Verhältnis 53,9 % zu 46,1 % mit höherem Anteil der Männer.

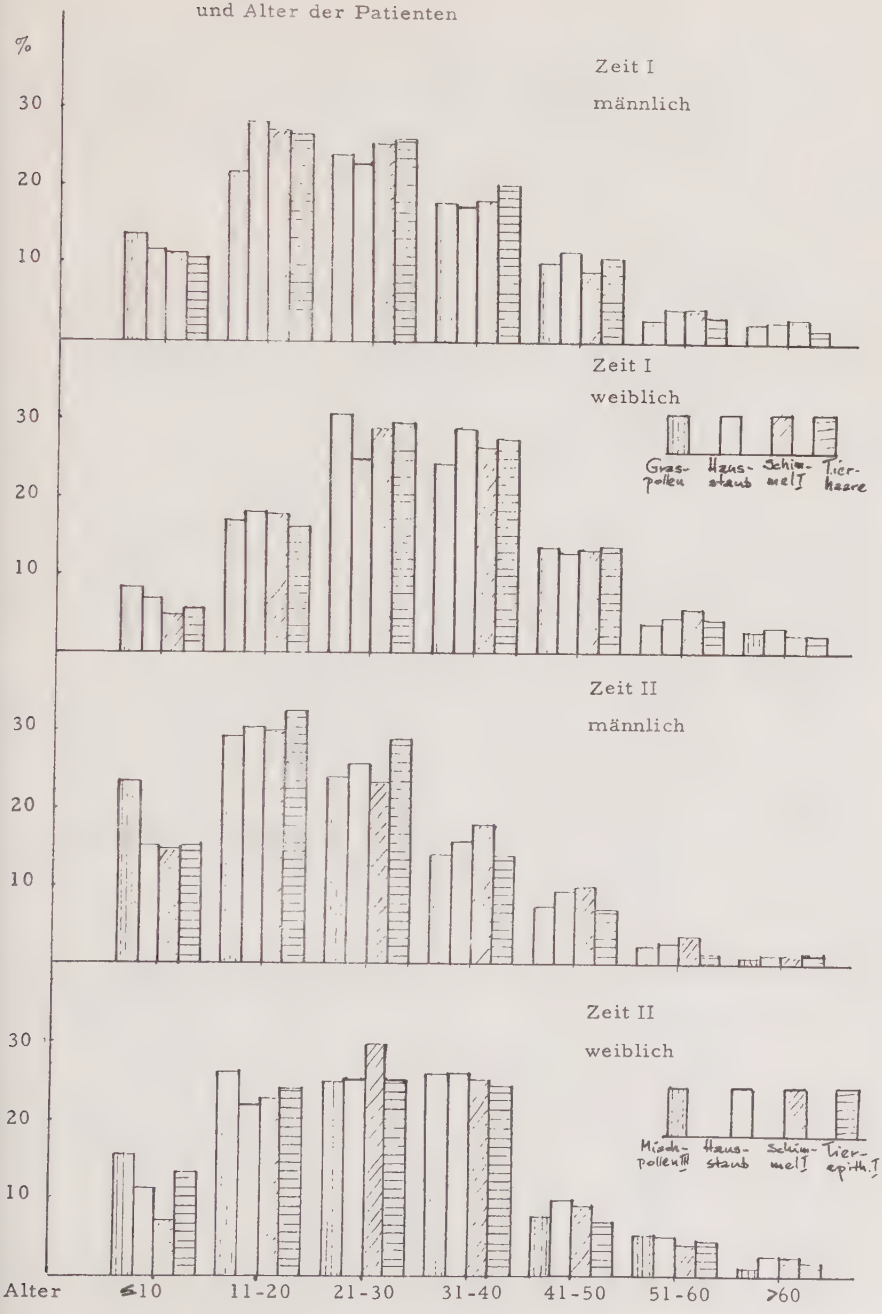
		Alter								Alter						
	Anzahl ges.	≤10 %	11-20 %	21-30 %	31-40 %	41-50 %	51-60 %	>60 %	Anzahl ges.	≤10 %	11-20 %	21-30 %	31-40 %	41-50 %	51-60 %	>60 %
Graspollen	427	13,5	28,6	24,1	18,0	10,8	2,8	2,3	345	8,4	17,1	30,7	24,3	13,6	3,8	2,0
Baumpollen	345	12,4	26,7	23,9	20,0	10,6	3,7	2,8	410	6,1	15,9	27,3	28,5	14,4	5,1	2,7
Blumenpollen	320	17,2	31,6	23,4	15,0	9,7	2,2	0,9	304	8,6	19,1	32,2	25,0	11,8	2,6	0,7
Tierhaare	321	10,9	26,8	26,2	20,3	10,9	3,4	1,6	322	5,9	16,2	29,8	27,6	13,7	4,4	2,5
Federn	207	19,3	22,2	21,3	17,4	11,6	4,4	3,9	243	5,4	13,2	33,8	26,8	15,2	3,7	2,1
Hausstaub	482	12,0	28,4	23,0	17,8	11,6	4,4	2,7	392	7,1	18,1	24,8	29,1	13,0	4,6	3,3
Schimmel I	498	11,7	27,3	25,9	18,5	9,2	4,2	3,2	411	5,1	17,8	29,0	26,5	13,4	5,8	2,4
Schimmel II	549	9,7	26,8	26,6	19,1	9,5	5,7	2,7	498	4,2	17,3	27,3	27,7	13,7	6,6	3,2
Tabak	175	9,7	28,6	22,9	19,4	12,0	4,0	3,4	187	4,8	14,4	26,7	28,3	19,3	3,7	2,7
Baumwolle	98	9,2	27,6	27,6	17,4	10,2	4,1	4,1	149	3,4	15,4	28,2	29,5	14,8	3,4	5,4
Gesamt N	3.512	436	968	863	647	367	139	92	3.261	196	546	938	889	455	152	85
$\bar{x}$ (%)	(100)	12,4	27,6	24,6	18,4	10,5	4,0	2,6	(100)	6,0	16,7	28,8	27,3	14,0	4,7	2,6
s		3,3	2,4	2,0	1,6	1,0	1,0	1,0		1,7	1,8	2,7	1,7	2,0	1,2	1,2
$\bar{x}$ + 1s		15,7	30,0	26,6	20,0	11,5	5,0	3,6		7,7	18,5	31,5	29,0	16,0	5,9	3,8
$\bar{x}$ - 1s		9,1	25,2	22,6	16,8	9,5	3,0	1,6		4,3	14,9	26,1	25,6	12,0	3,5	1,4

Tabelle 6: Verteilung der positiven Testergebnisse auf Geschlecht und Alter im Zeitraum I (1970 - 1974)

	Anzahl ges.	Alter ≤10 %	11-20 %	21-30 %	31-40 %	41-50 %	51-60 %	>60 %	weiblich Anz. ges.	Alter ≤10 %	11-20 %	21-30 %	31-40 %	41-50 %	51-60 %	>60 %
Mischpollen I	412	16,5	30,3	27,7	15,5	7,3	2,2	0,5	365	9,9	23,8	25,8	25,8	7,7	5,2	1,9
" II	456	20,2	30,9	23,3	15,8	7,2	2,2	0,4	396	10,6	22,5	25,0	27,3	8,1	4,6	2,0
" III	538	23,4	29,2	23,8	13,8	7,1	2,1	0,7	450	15,6	26,0	24,7	23,3	6,0	3,3	1,1
" IV	548	24,1	28,3	23,2	14,2	7,7	1,6	0,9	469	15,6	25,2	24,5	23,2	7,0	3,2	1,3
" V	483	18,6	29,2	25,9	17,2	6,6	1,9	0,6	426	11,0	23,9	25,8	25,6	8,7	3,3	1,6
Tierepithel I	302	15,2	32,5	28,8	13,9	7,0	1,3	1,3	325	13,2	24,0	25,2	24,3	6,8	4,6	1,9
" II	320	11,3	29,1	25,6	18,1	10,6	4,1	1,3	330	7,0	22,1	27,3	26,4	10,3	4,9	2,1
Federn	356	13,8	25,6	28,1	17,4	9,3	4,5	1,4	346	6,4	16,8	29,2	26,6	10,4	4,9	2,9
Hausstaub	506	15,2	30,4	25,7	15,8	9,3	2,6	1,0	489	11,4	21,8	25,0	26,0	9,8	5,0	2,7
Schimmel I	412	14,9	29,8	23,3	17,8	9,9	3,4	1,0	399	7,3	22,6	29,6	25,1	9,0	4,0	2,5
Schimmel II	342	13,5	29,2	26,3	18,4	8,8	3,2	0,6	365	8,0	20,6	27,1	27,1	10,1	5,5	1,6
Gesamt (N)	4.679	824	1.379	1.186	750	381	119	40	4.360	469	1.002	1.139	1.107	369	189	85
$\bar{x}$ (%)	(100)	17,6	29,5	25,3	16,0	8,1	2,5	0,9	(100)	10,8	23,0	26,1	25,4	8,5	4,3	2,0
s		4,1	1,7	2,0	1,7	1,4	1,0	0,4		3,3	2,4	1,8	1,4	1,5	0,8	0,6
$\bar{x}$ + 1 s		21,7	31,2	27,3	17,7	9,5	3,5	1,3		14,1	25,4	27,9	26,8	10,0	5,1	2,6
$\bar{x}$ - 1 s		13,5	27,8	23,3	14,3	6,7	1,5	0,5		7,5	20,6	24,3	24,0	7,0	3,5	1,4

Tabelle 7: Verteilung der positiven Testergebnisse auf Geschlecht und Alter im Zeitraum II (1974 - 1976)

Abb. 2: Verteilung von Reaktionen auf Mischextrakte auf Geschlecht und Alter der Patienten



bb. 3

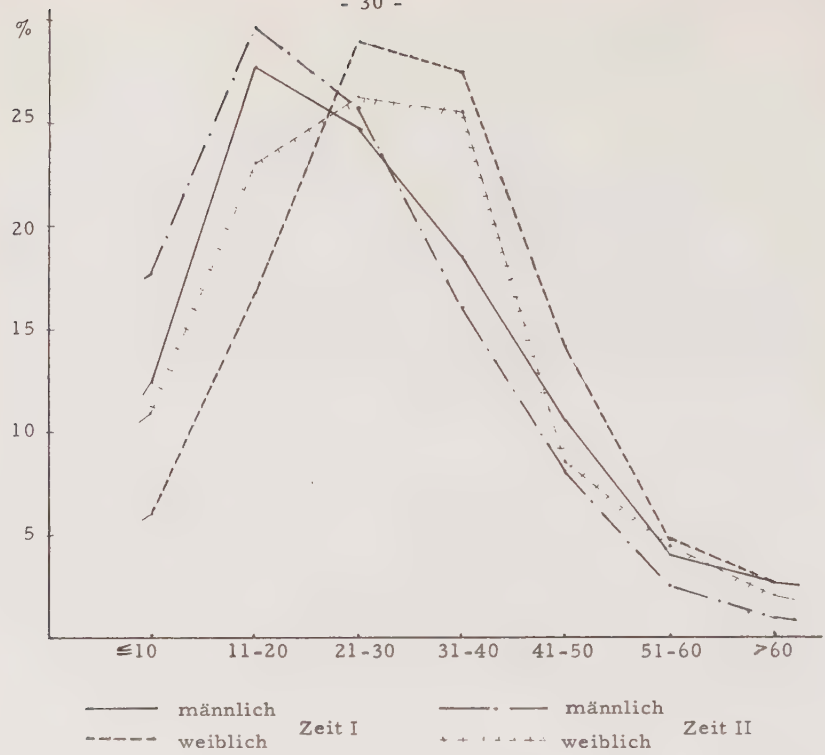


Abbildung 3: Verteilung der Reaktionen auf Inhalationsallergene auf Geschlecht und Alter der Patienten

In den nachfolgenden Tabellen folgen die Ergebnisse der Aufsplitterung bei positiver Mischextraktreaktion. Die Prozentzahlen der Einzelallergene beziehen sich auf die jeweilige Anzahl der Mischextraktreaktionen = 100 %.

Mischextrakt	Anzahl	Einzelallergen	%	Einzelallergen	%
Gräserpollen	772	Straussgras	51,8	Lolch	41,2
		Fuchsschwanz	44,3	Rohr-Glanzgras	29,4
		Ruchgras	46,8	Lieschgras	45,7
		Glatthafer	58,5	Rispengras	50,7
		Trespe	45,1	Roggen	43,8
		Kammgras	39,3	Gelb. Wiesenhaf.	39,3
		Knäuelgras	51,6	Mais	34,7
		Schwingel	59,2	Weizen	49,8
		Honiggras	43,6	Segge	28,2
Baumblüten-pollen	845	Linde	37,0	Buche	37,5
		Akazie	49,0	Goldrute	51,8
		Holunder	55,2	Liguster	36,0
		Haselnuss	41,8	Pappel	27,8
		Jasmin	36,4	Weide	27,8
		Flieder	30,0	Ulme	28,0
		Ahorn	19,1	Birke	37,8
Blumenpollen	624	Wegerich	44,3	Dahlie	46,2
		Ampfer	41,8	Sonnenblume	39,0
		Wiesenraute	28,8		
Mischpollen I	777	Erle	63,4	Platane	64,4
		Flieder	56,8	Ulme	18,2
		Haselnuss	48,0	Weide	40,3
		Pappel	55,4		

Die Tabellen 6 und 7 geben einen Überblick über die Verteilung auf Geschlecht und Alter bei den einzelnen Mischextrakten. Die Abbilbung 2 stellt einige dieser Werte grafisch dar. Hier ist ebenfalls wie bereits in Tabelle 3, Abb. 1 und 3, zu ersehen, dass der prozentuale Anteil der positiv Reagierenden in der Altersgruppe bis 10 Jahre in der Zeit II (1974 - 76) ansteigt. Eine Ausnahme bildet nur das Feder-Mischextrakt, speziell bei männlichen Patienten dieser Altersgruppe. Wenn man versucht, diese Häufigkeit für Federmischungen zu erklären, müssen zwei Dinge berücksichtigt werden: Das Manifestationsalter für allergische Erkrankungen aufgrund von Inhalationsallergenen liegt sehr niedrig. W ü t h r i c h (67) findet bei Pollinosiskindern ein Manifestationsalter von $3,8 \pm 1,3$ Jahren, B r y a n t (7) einen Anteil von 45,6 % von 489 Patienten im Alter von 0 - 10 Jahren in seinem Patientengut. Der Pricktest hat zwar eine geringere Empfindlichkeit als der Intrakutantest (32, 17, 54), kann aber bei sorgfältiger Anwendung besonders bei Kindern die Werte des Intrakutantests erreichen. Ein Vergleichstest der Prick- und Intrakutantestung in der Bonner Hautklinik befindet sich zur Zeit noch in der Auswertung.

Die Durchschnittswerte ($\bar{x}$) jeder Altersgruppe in den Tabellen 6 und 7 errechnen sich aus der Zahl aller Reaktionen und der Summe der Reaktionen der entsprechenden Altersgruppe. Ausserdem ist die jeweilige Standardabweichung (s) und der Toleranzbereich von 1 s ($\bar{x} \pm 1$ s) angegeben. Hieraus ist zu ersehen, dass in allen Altersgruppen und bei allen Mischextrakten eine relativ gleichmässige Verteilung vorliegt. Die Abweichungen vom Toleranzbereich innerhalb der Altersgruppen sind sehr gering und unregelmässig, so dass also kaum von einem Trend gesprochen werden kann. Das Sensibilisierungs- und Erkrankungsalter verteilt sich demnach bei allen Inhalationsallergenen in gleichem Mass auf die verschiedenen Altersgruppen.

Mischextrakt	Anzahl	Einzelallergen	%	Einzelallergen	%
Mischpollen II	852	Akazie	40,0	Holunder	57,6
		Birke	50,1	Jasmin	52,8
		Buche	46,5	Liguster	54,0
		Eiche	45,3	Linde	58,1
		Esche	64,6	Ölbaum	72,4
Mischpollen V	909	Beifuss	71,7	Hopfen	52,5
		Goldrute	68,4	Löwenzahn	55,4
		Gänsefuss	67,2	Wegerich	63,2
		Glaskraut	72,8		
Tierhaare und Schuppen	643	Hund	26,0	Pferd	42,6
		Katze	29,3	Kaninchen	29,7
		Rind	36,8	Sittich	22,0
Tierepithelien I	627	Hund	59,9	Katze	44,2
		Kaninchen	42,1	Pferd	58,9
Tierepithelien II	650	Rind	48,0	Schwein	59,4
		Schaf	40,0	Ziege	38,3
Wolle/Baumwolle	247	Wolle	36,7		
		Baumwolle	38,3		

Tabelle 8: Prozentuale Reaktionen auf Einzelallergene bei Aufsplitterung nach positiver Mischextrakt-Reaktion.

In den Testergebnissen der Einzelallergene setzt sich wie erwartet der Anstieg der Häufigkeiten im Zeitraum II nach dem Extraktwechsel fort. Bei den Baumblütenpollen zeigen lediglich die Ulme und Akazie geringere relative Häufigkeiten als in der Zeit I. Nach 1974 wurde auf die weitere Aufschlüsselung der Mischpollen III und IV - also Graspollen - verzichtet, da die Einzeltestungen fast ausnahmslos über 90 % positiv waren. Die Desensibilisierung wurde auf alle diese Mischbestandteile ausgedehnt.

Auch unter Berücksichtigung einiger seit 1974 neu aufgenommener Einzelallergene bestätigt sich die Reihenfolge der Häufigkeiten positiver Reaktionen auf Einzelallergenextrakte in den beiden Zeiträumen nicht. In der Gruppe der Baumblütenpollen ergaben Holunder, Akazie, Haselnuss, Birke und Buche relativ hohe Werte im Zeitraum bis 1974, während danach von den in beiden Zeiträumen getesteten Baumblütenpollen neben Linde, Flieder, Pappel und Liguster hiervon nur Holunder häufiger positive Reaktionen verursacht.

Bei den Tierhaaren, bzw. -epithelien, bestätigt sich der hohe Anteil positiver Testergebnisse auf Pferde in beiden Zeiträumen, dagegen nimmt in der Zeit II die Reaktionshäufigkeit gegenüber Hund, Katze, Rind und Kaninchen deutlich zu.

Ausserdem ergaben sich bei der Testung auf Einzelallergene bei spezieller Anamnese folgende Ergebnisse:

Allergen	Anzahl	Allergen	Anzahl
Bienengift	34	Rattenepithel	2
Wespengift	22	Kamelhaar	3
Hornissengift	16	Hölzer (ver-	11
Fliege	1	schied. Arten)	
Bremse	2		

Tabelle 9: Häufigkeiten von positiven Testreaktionen bei Einzelallergentest nach spezieller Anamnese.

Wie aus Tabelle 9 ersichtlich, wurden in den untersuchten sieben Jahren 90 mal positive Reaktionen auf Insektengifte festgestellt. Der Schwerpunkt liegt hier deutlich bei den Hymenoptera Biene, Wespe und Hornisse, sowie der parasitären Mücke.

Die Überempfindlichkeit gegenüber Rattenepithel wurde bei Mitarbeitern in Tierlaboratorien festgestellt, während Personen, die in der Holzverarbeitung tätig waren, bei spezieller Anamnese die Reaktionen auf verschiedene Holzarten zeigten.

.1.3 Digestionsallergene

Bei der Auswertung der Reaktionen auf Digestionsallergene musste ebenfalls eine Programmänderung des Herstellers der Allergenextrakte berücksichtigt werden. Diese Änderung wirkte sich im Laufe des Jahres 1975 im Allergie-Testlabor der Bonner Hautklinik aus, so dass ein Zeitabschnitt von 1970 bis 1975 mit 2.537 getesteten Patienten und einer von 1975 bis Ende 1976 mit 843 Patienten untersucht wird. Die Zeit vom 1. 1. 1970 bis Mitte 1975 mit der ersten Standardreihe wird mit "Zeit A", die zweite Periode bis zum 31. 12. 1976 mit "Zeit B" bezeichnet. Die Mischextrakte "Fleisch" und "Hülsenfrüchte" blieben während des gesamten Zeitraums unverändert und werden entsprechend ausgewertet.

Insgesamt traten 1962 positive Reaktionen auf die Digestionsallergenmischextrakte auf, hiervor 1.538 in der Zeit A und 424 in der Zeit B. In der Tabelle 10 sind die Zahlen positiver Reaktionen auf Nahrungsmittelmischextrakte und die entsprechenden relativen Häufigkeiten bezogen auf die den Zeitraum betreffende Anzahl Patienten aufgetragen. Ausserdem ist der jeweilige Anteil beider Geschlechter an den betroffenen Patienten ermittelt.

Die Ergebnisse der Testungen auf Nahrungsmittelallergene liegen alle wesentlich niedriger als die der Inhalationsallergene. An der

Spitze liegen die Eiweissallergene Milch, Ei und Fisch, sowie Fleisch und Hülsenfrüchte, die einen relativ hohen Eiweissgehalt (25%) haben. Die proteinhaltigen Nahrungsmittel besitzen also eine höhere Allergenität als solche mit geringem Proteingehalt. Höher als bei den Inhalationsallergenen liegt die Schwankungsbreite bei den Anteilen der beiden Geschlechter. Dieses ist an der grösseren Standardabweichung (s) von 7,8 und dem grösseren Toleranzbereich von $\bar{x} \pm 1\,s$ von 57,8 % bis 42,2 % zu erkennen.

	Patienten mit positiven Reaktionen							
	Zeit A		Zeit B		männlich		weiblich	
Mischextrakt	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Hülsenfrüchte	374 (Zeit A+B) =			11,1	163	43,6	211	56,4
Fleisch	289 (Zeit A+B) =			8,6	118	40,8	171	59,2
Fisch	299	11,8			128	42,8	171	57,2
"			69	8,2	32	46,4	37	53,6
Ei + Milch	199	7,8			91	45,7	108	54,3
Milch			105	12,5	52	49,5	53	50,5
Ei			94	11,2	45	47,4	49	52,6
Zitrusfrüchte			35	4,2	18	51,4	17	48,6
Gemüse I			36	4,3	22	61,3	14	38,7
Gemüse II			36	4,3	19	52,8	17	47,2
Mehl	243	9,6			101	41,6	142	58,4
"			49	5,8	18	36,7	31	63,3
Vegetabilien	134	5,3			50	37,3	84	62,7
Patienten gesamt	2.537	100	843	100	1.291 428	50,9 50,9	1.246 415	49,1 49,1
Summe der Reaktionen	1.538		424		857	43,7	1.105	56,3
$\bar{x} \pm 1\,s$ (1 s = 7,8)						42,2	-	57,8 %

Tabelle 10: Ergebnisse der intrakutanen Testung auf Nahrungsmittelallergene mit prozentualen Anteilen beider Geschlechter

Ausserhalb dieses Bereiches, aber innerhalb des 2s-Bereiches findet sich der Prozentsatz eines Geschlechtes für Fleisch, Vegetabilien und Mehl. Der hohe Prozentsatz weiblicher Allergiker aufgrund von Mehl und Vegetabilien ist möglicherweise mit dem häufigen Gebrauch dieser Lebensmittel im Haushalt - Backen und Kochen - zu erklären, obwohl einige männliche Patienten aus dem Bäckerberuf darunter waren. Allerdings bleiben hier ebenso wie bei dem hohen Wert für Fleisch und dem niedrigen für Gemüse I bei den weiblichen Patienten viele Fragen offen. Die Gesamtzahl positiver Reaktionen auf Digestionsallergene liegt mit 56,3 % bei weiblichen Patienten höher als bei männlichen.

Mischextrakt	1970	1971	1972	1973	1974	1975 I	1975 II	1976
Fleisch	15,2	14,6	6,6	5,7	6,1	7,4		7,1
Fisch	24,5	19,8	10,3	6,9	6,1	7,0	6,1	9,5
Milch							7,0	12,7
Ei							8,1	9,5
Ei + Milch	13,2	9,1	3,9	10,3	7,5	5,8		
Zitrusfrüchte							4,6	3,9
Gemüse I							5,5	3,7
Gemüse II							4,3	4,2
Hülsenfrüchte	18,2	11,4	10,5	10,3	10,1	7,7		11,6
Mehl	19,8	14,1	5,9	8,9	6,1	3,9	6,5	5,4
Vegetabilien	11,3	9,6	5,3	4,1	6,5	3,0		

Tabelle 11: Anteil der Patienten mit positiven Testreaktionen auf Digestionsallergene-Mischextrakte im Intrakutantest in den Jahren 1970 bis 1976 in Prozent bezogen auf die Gesamtzahl positiv reagierender Patienten.

In der Tabelle 11 ist die prozentuale Reaktionshäufigkeit der einzelnen Nahrungsmittelmischextrakte während der einzelnen Jahre aufgeführt. 1970 und auch noch 1971 lagen die jeweiligen Anteile der

Nahrungsmittelreaktionen deutlich höher als in den übrigen Jahren. Seit 1973 sind die Werte unter Berücksichtigung der zum Teil kleinen Grundgesamtheiten ziemlich konstant. Die Erklärung für diese veränderten Relationen ist in der veränderten Patientenstruktur zu suchen.

Verdachtsdiagnose	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976
Bronchitis	15	30	16	33	24	52	28
Rhinitis	81	116	157	179	175	195	221
Asthma	26	60	62	91	69	55	46
Rhinitis + Bronch. Asthma	14	25	23	30	10	15	26
Konjunktivitis	10	19	7	8	13	10	23
Summe Anzahl Patienten	146	196	265	341	267	327	344
(s. Tabelle 3)	373	438	455	552	489	575	498
Relation der Patienten mit o. g. Verdachtsdiagnosen zur Gesamtpatientenzahl %	39,1	44,8	58,2	61,8	54,6	56,9	69,1

Tabelle 12: Anzahl Patienten mit bestimmten Verdachtsdiagnosen in den einzelnen Jahren und deren relativer Anteil an der Gesamtpatientenzahl dieser Jahre.

Aus der Tabelle 12 ist deutlich zu ersehen, dass der Anteil Patienten mit Beschwerden des Respirationstraktes, die eher auf eine Überempfindlichkeit gegenüber Inhalationsallergenen schliessen lassen, seit 1972 deutlich grösser ist, als 1970 und 1971. Der um nochmals etwa 10 Prozentpunkte höhere Wert von 1976 spiegelt sich in der Tabelle 11 allerdings nicht in geringeren Häufigkeiten wider.

Allergen	Anzahl ges.	≤10 %	11-20 %	21-30 %	31-40 %	41-50 %	51-60 %	>60 %	Anzahl ges.	≤10 %	11-20 %	21-30 %	31-40 %	41-50 %	51-60 %	>60 %
Zeit A																
Fleisch	118	10,2	26,3	19,5	22,0	13,6	5,1	3,4	171	2,3	12,3	28,7	24,6	20,5	8,8	2,9
Fisch	128	5,5	17,2	22,7	21,9	18,8	9,4	4,7	171	2,3	8,9	25,7	24,6	20,5	11,7	7,0
Ei + Milch	91	7,7	27,5	27,5	17,6	15,4	1,1	3,3	108	0,9	13,9	30,6	25,0	22,2	5,6	1,9
Hülsenfrüchte	163	4,3	29,5	23,3	23,9	14,1	4,3	0,6	211	1,4	12,3	26,1	32,7	16,6	7,1	3,8
Mehl	101	7,9	23,8	23,8	18,8	12,9	8,9	4,0	142	2,1	12,0	26,1	28,9	23,9	4,9	2,1
Vegetabilien	50	6,0	24,0	28,0	12,0	20,0	8,0	2,0	84	1,2	9,5	21,4	33,3	26,4	4,8	3,6
Gesamt (N)	651	44	162	153	134	100	39	19	887	16	101	236	249	185	67	33
$\bar{x}$ (%)	100	6,8	24,9	23,5	20,6	15,4	6,0	2,9	100	1,8	11,4	26,6	28,1	20,9	7,6	3,7
Zeit B																
Fisch	32	15,6	37,5	25,0	15,6	6,3	-	-	37	10,8	16,2	21,6	32,4	16,2	2,7	-
Ei	45	11,1	26,7	26,7	22,2	8,9	-	4,4	49	12,3	16,3	36,7	24,5	10,2	-	-
Milch	52	11,5	28,9	25,0	23,1	7,7	1,9	1,0	53	9,5	17,0	32,1	34,0	7,6	-	-
Zitrusfrüchte	18	16,7	33,3	27,8	11,1	-	-	11,1	17	17,7	11,8	41,2	23,5	5,9	-	-
Gemüse I	22	13,6	31,8	22,7	9,1	13,6	-	9,1	14	14,3	14,3	28,6	35,7	7,1	-	-
Gemüse II	19	15,8	21,1	31,6	15,8	10,5	-	5,3	17	17,7	17,7	29,4	23,5	5,9	-	5,9
Mehl	18	11,1	27,8	22,2	22,2	11,1	-	5,6	31	6,5	12,9	45,2	25,8	9,7	-	-
Gesamt (N)	206	27	61	53	38	17	1	9	218	25	34	73	63	21	1	1
$\bar{x}$ (%)	100	13,1	29,6	25,7	18,5	8,3	0,5	4,4	100	11,5	15,6	33,5	28,9	9,6	0,5	0,5
Zeit A + B																
Gesamt (N)	857	71	223	206	172	117	40	28	1.105	41	135	309	312	206	68	34
$\bar{x}$ (%)	(100)	8,3	26,0	24,0	20,1	13,7	4,7	3,3	(100)	3,7	12,2	28,0	28,2	18,6	6,2	3,1
s	-	4,1	5,3	3,2	5,0	5,3	3,7	3,1	-	6,4	2,9	7,1	4,6	7,4	4,0	2,4

Tabelle 13: Verteilung der positiven Testergebnisse auf Geschlecht und Alter (Zeit A = 1970 - 75) (Zeit B = 1975 - 76)

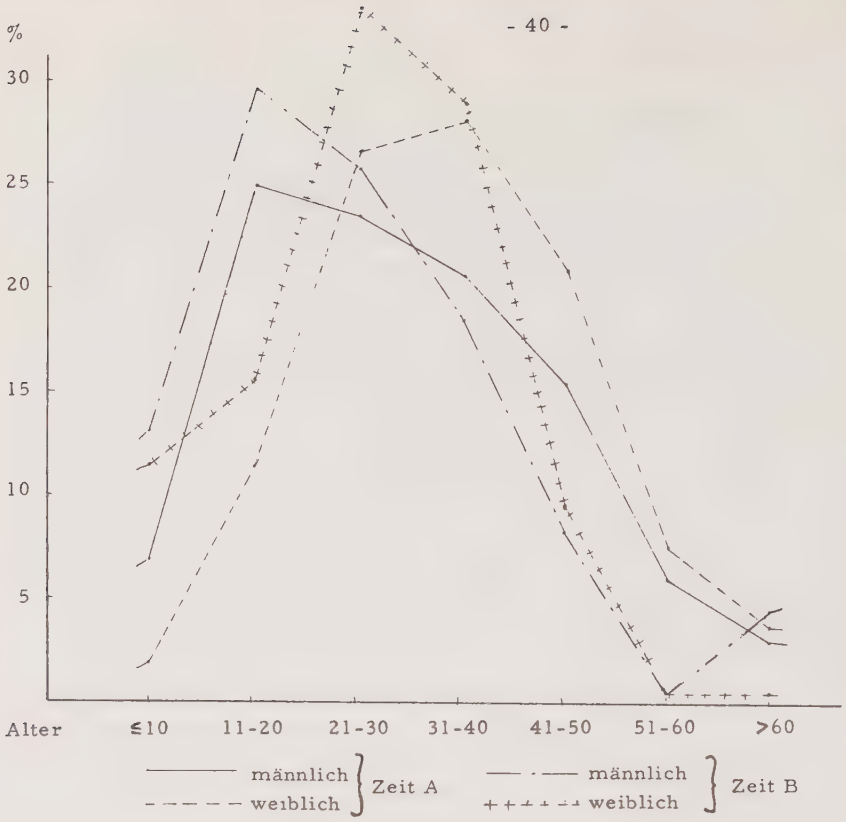


Abbildung 4: Verteilung der Reaktionen auf Digestionsallergene auf Geschlecht und Alter der Patienten

Tabelle 13 gibt die prozentuale Verteilung der Ergebnisse auf Geschlecht und Altersgruppen an. Die Durchschnittswerte ($\bar{x}$) beziehen sich wieder auf die Gesamtzahl der Reaktionen bei Patienten gleichen Geschlechts. Diese Gesamtreaktionszahlen sind teilweise - besonders im Zeitraum B - sehr niedrig, so dass die Werte der Altersgruppen keine hohe Aussagekraft besitzen. Aus diesem Grunde werden die Standardabweichungen nur für den gesamten Auswertungszeitraum berechnet, welche - als Streuungsmass - hier wesentlich grösser sind als bei den Inhalationsallergenen.

Jeweils unter Berücksichtigung der teilweise sehr kleinen Grundmengen ist aus der Tabelle 13 folgendes zu erkennen: Nach Anwendung der Prick-Extrakte bei Kindern bis zu 10 Jahren, die zeitlich mit der Benutzung eines neuen Extraktspektrums zusammenfällt, hat der relative Anteil dieser Altersgruppe stark zugenommen; bei männlichen um ca. 6 % - bei weiblichen um etwa 10 Prozentpunkte.

Insgesamt hat sich das Altersprofil etwas zugunsten der jüngeren Jahrgänge verschoben. Noch auffallender ist, dass die älteren Altersgruppen weniger häufig betroffen sind und vom 60. Lebensjahr an kaum noch vertreten sind (s. auch Abb. 4). Für die einzelnen Allergengruppen sind anhand dieser Daten keine Besonderheiten zu erkennen, d. h. stark abweichende Verteilungen haben sich nicht ergeben. Die Grösse der Standardabweichungen zeigt die Grösse der Schwankungen innerhalb der einzelnen Altersklassen, allerdings ist eine klare Rechts- oder Linksverschiebung nicht erkennbar.

In der nachfolgenden Tabelle 14 folgen die Ergebnisse der "Aufsplitterung" nach positiver Reaktion auf das entsprechende Mischextrakt. Die relativen Werte beziehen sich auf die Summe der Reaktionen des Mischextraktes = 100 %.

Tabelle 14: Ergebnisse der Aufsplitterung bei Digestionsallergenen

Mischextrakt	Anzahl	Einzelallergen	%	Einzelallergen	%
Fleisch	289	Rind-	36,0	Hammel-	42,5
		Schweine-	38,7	Hühner-	40,1
Fisch	299	Hering	15,2	Scholle	13,2
		Kabeljau	15,8	Muschel	14,2
		Rotbarsch	12,2	Forelle	12,9
Ei + Milch	199	Hühnereiweiss	25,7	Milch	50,0
		Hühnereigelb	32,7		
Mehl	243	Roggen-	46,6	Buchweizen-	49,8
		Weizen-	51,8	Hafer-	31,3
		Gerste-	39,0		
Hülsenfrüchte	374	Erbse	24,3	Linse	23,0
		Bohne	40,0		
Vegetabilien	134	Kartoffel	25,0	Apfel	32,4
		Tomate	39,2	Birne	29,7
		Apfelsine	37,2		
Zitrusfrüchte	35	Apfelsine	54,3	Zitrone	28,6
		Grapefruit	40,0		
Gemüse I	36	Blumenkohl	46,0	Weisskohl	59,5
		grüne Bohne	49,0	Spinat	64,9
		Rotkohl	40,5		
Gemüse II	36	Paprika	44,4	Aubergine	44,4
		Tomate	52,8		
Mehl	49	Mais-	56,0	Weizen-	60,0
		Roggen-	38,0	Gerste-	66,0
Fisch	69	Hering	37,7	Seezunge	45,5
		Kabeljau	40,3	Thunfisch	40,3
		Sardine	26,0		

1.3 Diskussion

Bei der Interpretation und einem Vergleich von Hauttestungen müssen mehrere Dinge berücksichtigt werden. Aus verschiedenen Kliniken können keine gleichen Ergebnisse erwartet werden, da unterschiedliches Patientengut, regionale, klimatische, soziale und ökologische Faktoren, Abweichungen in der Testmethodik und unterschiedliche Extraktlösungen nicht die Voraussetzung dafür schaffen.

1.3.1 Geschlecht und Alter der Patienten

Die positiven Testreaktionen der intrakutanen Hauttestung verteilen sich annähernd zu gleichen Teilen auf beide Geschlechter. Leicht höhere Anteile männlicher Personen mit positiven Reaktionen ergaben sich für Graspollen, Hausstaub, Schimmelsporenmischung I und Gemüse gegenüber niedrigen Werten bei Baumwolle/Wolle, Fleisch, Mehl und Vegetabilien. Insgesamt treten bei den Inhalationsallergenen 15.812 positive Reaktionen auf die Standardreihen-Mischextrakte auf, davon 48,2 % bei weiblichen Patienten, während bei Nahrungsmitteln 1.962 Reaktionen in der Standardreihe registriert wurden, davon 56,3 % bei Frauen. Die männlichen Patienten zeigten also etwas weniger häufig Reaktionen auf Nahrungsmittel, allerdings ist der Unterschied nicht signifikant.

Aus den Abbildungen 3 und 4 ist deutlich zu ersehen, dass die männlichen Personen bei früherem Lebensalter häufiger reagieren und der Gipfel 1 Jahrzehnt früher liegt. Es kann daraus geschlossen werden, dass die Sensibilisierung beim männlichen Geschlecht früher erfolgt als beim weiblichen. Dieses bestätigen auch I l l i g (25), R a s m u s o n (37) und S m i t h (55) in ihren Untersuchungen. Die Kurven der männlichen Patienten in den Grafiken zeigen einen steilen Anstieg bis zum Gipfel im zweiten Lebensjahrzehnt. Bei den weiblichen Patienten erfolgt der Anstieg langsamer bis zum dritten Lebensjahrzehnt und erst nach Ausbildung eines Plateaus bis zum

vierten Lebensjahrzehnt nimmt die relative Häufigkeit dann wieder stärkerab. In der sechsten und späteren Lebensdekaden verhalten sich die Kurven männlicher und weiblicher Altersverteilung annähernd gleich. Im Einzelnen scheint die Sensibilisierung gegen Pollen, und bedingt auch gegen Hausstaub, früher als gegen andere Allergene zu erfolgen, was allerdings nicht statistisch gesichert ist. Durch die Exposition, die bei diesen Stoffen spätestens im ersten Lebensjahrzehnt eintritt und im allgemeinen ständig - bei Pollen saisonal - bestehen bleibt, ist eine frühe Sensibilisierung nahezu unvermeidlich. Es ist sogar anzunehmen, dass gerade gegenüber Inhalationsallergenen mit ständig bestehender Exposition die Sensibilisierung auch bei Personen, die erst später klinische Symptome zeigen, sehr früh erfolgt und dann über einen längeren oder kürzeren Zeitraum stumm (= latent) bleibt (11, 20).

3.1.3.2 Inhalationsallergene

Unsere routinemässig getesteten Patienten kamen vornehmlich durch Überweisungen aus dem Raume Bonn zur Hautklinik. Von grosser Bedeutung zur Beschreibung des Patientengutes sind Klima, Flora, Fauna, sowie die ökonomisch-sozialen und die ökologischen Verhältnisse in dieser Region, Fragen, die hier nicht mit der erforderlichen Genauigkeit beantwortet werden können.

Das Einzugsgebiet der Klinik umfasst das schmale, aber feuchte Tal von Rhein und Sieg, sowie die angrenzenden Höhenzüge wie Eifel, Siebengebirge, Westerwald, Ville und Bergisches Land. In der Stadt ist das Dienstleistungsgewerbe der dominierende Erwerbszweig. Es ist einleuchtend, dass durch diese Struktur unterschiedliche Ergebnisse bedingt sind je nach Stadt- oder Landbevölkerung. Beispielsweise erkrankt die Stadtbevölkerung, und dort angeblich noch besonders Akademiker und gehobene Gesellschaftsschichten wesentlich häufiger an Allergien als die Durchschnittsbevölkerung (10). Auch B a r b e e (3) stellt bei Personen mit steigendem Einkommen zunehmende positive Hauttestreaktionen fest. S m i t h (55) findet häufiger atopische Erkrankungen bei Kindern, die in England

geboren wurden, als bei solchen gleicher Rasse, die in tropischen Ländern geboren wurden und später einwanderten.

Auf unterschiedliche Sensibilisierungsart und -grade in verschiedenen Ländern weist u. a. B o h l m a n n (4) hin, indem er einige ausländische Arbeiten zitiert: Aus der UDSSR wird beispielsweise ein hoher Sensibilisierungsgrad mit Hausstaub berichtet bei nur 6 % Pollen, aus Italien 92 % Allergien gegen Bakterien und Pilze, aus Frankreich häufige Sensibilisierungen mit Pilzen und aus Venezuela Insektenallergien in 68 %. Schimmelpilzsporen sind häufigste Ursachen allergischen Asthmas in polnischen Seestädten (42). In Amerika ist der Ragweed-Pollen häufigste Ursache einer Pollinosis, in Europa ist diese Pollenart nahezu bedeutungslos und die Gräser spielen eine dominierende Rolle. Hier wiederum hat der Roggenpollen überragende Bedeutung in Mittel- und Nordeuropa, nicht jedoch auf den britischen Inseln.

Ein entscheidendes Problem ist neben möglichen Unterschieden in Testmethodik und -ausführung immer noch die Standardisierung der Extrakte. So berichtet G r o n e m e y e r (18) von Paralleltestungen mit Extrakten zweier verschiedener Hersteller mit einer Fehlerchance bis zu 30 %. B r e h m (6) erzielte teilweise noch schlechtere Übereinstimmung mit zwei verschiedenen kommerziellen Tierepithelextrakten. F r o w e i n (11) bemerkte eine Steigerung der Hausstaubreaktionen um das Zehnfach nach dem Wechsel zu einem anderen Allergenextrakthersteller. Ebenfalls G r o n e m e y e r (17) weist auf das Problem der einheitlichen Konzentration der Extraktlösungen hin, das von der pharmazeutischen Industrie immer noch nicht gelöst ist. Ebenso muss der deutliche Anstieg der relativen Häufigkeiten und besonders der Mehrfachsensibilisierungen ab 1974, beginnend mit der Anwendung anderer Extraktmischungen bei unveränderter Testmethodik und -durchführung vor allem mit der Änderung der Extraktherstellung, -zusammensetzung und -konzentration durch die Lieferfirma erklärt werden.

An dieser Stelle muss noch einmal auf die während der untersuchten sieben Jahre sich ändernde Zusammensetzung des Patientengutes in Bezug auf die geklagten Beschwerden eingegangen werden (siehe Tabelle 11). Der relative Anteil von Personen mit Erkrankungen des Respirationstraktes steigt von 1970 bis 1972 deutlich an, bleibt aber von 1972 bis 1975 - also auch während des Extraktprogrammwechsels und des damit gleichzeitig beginnenden Anstiegs der Häufigkeit positiver Reaktionen - konstant. Die Zahlen von Tabelle 11 kommen also bei der Inhalationsallergentestung im Gegensatz zu den Digestionsallergenen nicht zum Ausdruck. Dieses darf in erste Linie mit den wesentlich grösseren Häufigkeiten positiver Reaktionen bei den Inhalationsallergenen erklärt werden, wodurch Abweichungen prozentualer Werte auch entsprechend grössere zahlenmässige. Veränderungen voraussetzen.

Im Zusammenhang mit Standardisierung und Qualität der Extrakte muss die Frage der "falsch-positiven" und "falsch-negativen" Reaktionen gestellt werden. Hatten wir bis 1974 vermehrt falsch-negative oder nach 1974 vermehrt falsch-positive Ergebnisse?

Die Richtigkeit der Hautreaktionen im Allergietest wird von G r o n e m e y e r (17) mit 80 %, von S t o r k (58) mit 90 % angegeben und auch andere Autoren bewegen sich in diesem Bereich.

Falsch-positive Ergebnisse sind, abgesehen von toxischen Reaktionen, die wir hier weitgehend ausschliessen können, nur im Sinne einer gesteigerten Hautreagibilität möglich, worüber uns die Negativkontrolle Aufschluss gibt. Bei urtikariellem Dermographismus ist die Testbeurteilung nicht möglich. Grösser ist die Möglichkeit einer falsch-negativen Reaktion durch

1. Fehlen des aktuellen Allergens bei der Testung
2. Gestörte Reagibilität der Haut im Testbereich
3. Medikamenteneinfluss (Antihistaminika, Kortisone, Adrenergika)

4. Unmittelbar nach einem "allergischen Anfall" ist der Antikörperbestand des Organismus erschöft
5. Testung mit einem Hapten, das einer Schienung bedarf
6. Qualitätsmängel der Allergenextrakte

Besonders die Punkte 1 und 6 wären eine Erklärung für die niedrigen Werte von 1970 bis 1974, d. h., durch das umfangreichere Allergenspektrum nach 1974 war es möglich, mehr bestehende Sensibilisierungen durch die intrakutane Testung nachzuweisen. Zum anderen gestattete die bessere Standardisierung bei Herstellung und Konzentration der Extrake bessere Testergebnisse.

Bei strukturell ähnlichen Allergenen kann es zu sogenannten Verwandschafts- oder Kreuzreaktionen kommen (26). Diese Kreuzreaktionen treten auch bei verschiedenen Pollenarten auf, womit der hohe Polyvalenzfaktor zu deuten wäre. Wird bei unseren Ergebnissen eine Allergengruppe wie Pollen, Schimmel und Tierepithelien bei Mehrfachreaktionen nur einmal gewertet, so ergibt sich eine Sensibilisierungsquote pro Patient zwischen 2,3 und 2,9, die den Werten anderer Untersuchungen vergleichbar ist. Richter (40) erhielt bei der Testung von Kindern mit Allergopharma-Extrakten einen Polyvalenzfaktor von 1,9, Schultze-Werninghaus (52) 2,1 und v. d. Hardt (23) 2,3. Wildführ (65) berichtet von Reaktionen gegenüber mehreren Pollenarten bei 4/5 aller Fälle und erreicht einen Polyvalenzfaktor ohne Pollenextrake von etwa 2,3. Wright (66) hatte eine Mehrfachsensibilisierung von 2,1 bei Asthmapatienten. Allerdings gibt es noch keine Angaben, in welchem Mass die Kreuzreaktionen für Pollen allgemein oder nur bei spezifischer Verwandschaft wie'Gräser'oder'windbestäubende Gräser' auftritt. So wurde bei unseren Patienten ab 1975 auf eine weitere Aufsplitterung der Pollenmischextrakte III und IV (= Gräser) verzichtet, da die einzelnen Allergene hierbei eine Reaktionshäufigkeit von 80 - 100 % ergaben mit ausgeprägter Reaktionsstärke von 3/6 und mehr. Therapeutisch wurde dazu übergegangen, gegen Gräser in toto, also gegen alle Bestandteile der beiden Mischungen, zu desensi-

bilisieren. Leifermann (30) berichtet z. B. über die Kreuzreagibilität der IgE Antikörper bei Gräserpollenallergie und Kersten (27) hält eine Differenzierung bei Gräserpollen nicht für sinnvoll.

Nach 1974 waren die Reaktionen auf Gräserpollen am häufigsten, gefolgt von Hausstaub, Baumblüten- und Kräuterpollen und Schimmelpilze. Als Vergleich dazu die Ergebnisse einiger anderer Autoren in Tabelle 15.

Verfasser	Gras-poll.	Baum-poll.	Kräut.-poll.	Haus-staub	Schimmel I	Schimmel II	Tier-haare	Federn
Bryant (7)	67,1	29,3	46,5	53,9	53,8	53,8		
Hamaway (21)	49,0	22,0		70,0	55,0	55,0	Katze 50 Hund 43	44,0
v. d. Hardt (23)	61,2			44,7	19,4	19,4	40,3	28,4
Mirsalim (32)								
-allerg. Rhinit.				85,0	30,0	30,0	53,0	
-Heuschnupfen	100,0	50-70	75	15-30				
-allerg. Asthma	30,0			93,0	30,0	30,0	61,0	48,0
Richter (40)	32,4	16,2	7,4	30,9	30,9	30,9	8,8	22,1
Schulze-Werninghaus (51)	52,5	29,1	22,8	32,9	17,1	17,7		
Wildführ (65)				55,0	36,0	36,0	17,0	49,0
Wright (66)	34,9	34,9	34,9	98,8	11,6	11,6	51,2	8,1
Bonn Zeit I	40,0	43,0	32,0	45,0	46,0	54,0	33,0	23,0
Bonn Zeit II	70,0	60,0	66,0	69,0	57,0	49,0	45,0	49,0

Tabelle 15: Prozentuale Häufigkeiten einiger Allergene aus verschiedenen Publikationen.

Diese Tabelle zeigt zum Teil recht gute Übereinstimmung mit den von uns ermittelten Werten. Besonders bei Untersuchungen, die im Ausland durchgeführt wurden, müssen allerdings abweichende Voraussetzungen bezüglich Klima - und damit Flora, Fauna und Ökologie - sowie der Zusammensetzung des Patientengutes berücksichtigt werden. Zum anderen sind jeweils Allergenextrakte anderer Herstellung und Kombination zur Testung verwendet worden, so dass das Problem der unterschiedlichen Standardisierung der Extrakte sicher auch in diesen Zahlen zum Ausdruck kommt. Der Hausstaub, bei dessen Allergie geografische Faktoren bedeutungsvoll sind, (s. u.), ergibt neben den Graspollen und Schimmelpilzen nahezu überall die höchsten Werte. Recht unterschiedlich sind dagegen die relativen Häufigkeiten der Reaktionen auf Tierhaare und Federn.

Einige Überlegungen sollten wir noch bei der Betrachtung der Ergebnisse aus der Differenzierung der Mischextrakte anstellen. Hieraus lässt sich kein direkter Aufschluss über die Allergenität einzelner Stoffe gewinnen. Viele Faktoren haben hier ursächlich oder als Folge Bedeutung. So spielt bei den Pollen die Blühzeit und -dauer der entsprechenden Pflanzen und die Pollenkonzentration der Luft eine entscheidende Rolle. Die Arbeit von S t i x (57) gibt für Teile des Bundesgebietes, aber leider nicht für die Region Bonn, hierzu gute Daten an.

Bei unseren Grasmischungen gaben Wiesenschwingel, Rispengras und Straussgras die häufigsten positiven Testreaktionen. Interessant ist, dass Weizen und Hafer als Selbst- oder Insektenbestäuber höhere Zahlen als der windbestäubende Roggen ergaben. Ende 1974 wurde bei 100 Patienten, die auf das Mischpollenextrakt III (Getreide und andere Gräser) positiv reagiert hatten, noch eine Differenzierung auf Einzelallergene vorgenommen. Hier lag der Roggen mit 62 % allerdings höher als die Selbstbestäuber Weizen (54 %), Hafer (48 %) und Gerste (38 %). Über die Allergenität von Roggen- und Weizenpollen gibt es umfangreiche Literatur.

Einige andere Testergebnisse: v. d. H a r d t (23): Roggen 55,2 %, Weizen 50,7 %. S c h u l t z e - W e r n i n g h a u s (52): 52 % und 40 % (beide Testungen mit Allergopharma); K l e i n h a n s (28): 97,2 % und 95,8 %; R u d o l p h (43) wies mit rhinomanometrisch- thermometrischen Untersuchungen zur Haut-Schleimhaut-Relation eine höhere Allergenpotenz des Roggens gegenüber anderen Getreidepollen nach. Wenn man ausserdem davon ausgeht, dass der Pollengehalt der Luft von Windbestäubern wesentlich höher ist, als der von selbstbestäubenden Pflanzen, und Allergien gegen Pollenarten festgestellt werden, die nie in der Luft zu finden sind, wie z. B. Hyazinthen, Goldlack, Tulpe, Goldregen (5), ist zu erkennen, dass diese Zusammenhänge noch nicht restlos geklärt sind.

Von den Hauttestreaktionen auf Baumblütenpollen gaben im Zeitraum bis 1974 Holunder, Akazie und Haselnuss die häufigsten positiven Ergebnisse. S c h u l t z e - W e r n i n g h a u s (52) findet die Reihenfolge Birke, Haselnuss, Holunder, und K l e i n h a n s (28) Birke, Erle, Buche, Haselnuss. Nach 1974 verursachte der Pollen des hier kaum ansässigen Ölbaums die grösste Anzahl positiver Hauttests, gefolgt von Esche, Platane, Erle, Linde und Holunder. Die Ursache des plötzlich vermehrt auftretenden Allergens Ölbaum, dessen Anteil besonders 1976 sehr hoch war, dürfte sicher im Extrakt zu finden sein. Auch hier kann keine direkte Aussage über die Allergenität der verschiedenen Pollenarten gemacht werden. Es müssen hierfür Daten über Pollengrösse, -vorkommen in der Luft und Neigung zur Bildung des weniger flugtauglichen Konglomerats berücksichtigt werden. So sind Holunder, Linde, Akazie, Buche u. a. Konglomeratsbildner und Birke, Eiche, Erle, Holunder, Esche und Haselnuss sind mit hohem Gehalt in der Luft anzutreffen (57, 27). Zum anderen sind Weide, Eiche, Akazie, Linde und Holunder Insektenbestäuber. Diese Kriterien sind zum Teil nur schwer mit den erzielten Testergebnissen in Einklang zu bringen, so dass auch hier

Zusammenhänge in Form von Kreuzreagibilitäten zu vermuten sind. Ebenso ist der hohe Anteil von Reaktionen auf Löwenzahnpollen, der äusserst selten in der Luft zu finden ist (57), ausser mit Standardisierungsproblemen bei der Extraktherstellung, nur auf diese Weise zu deuten.

Die Differenzierung der Kräuter- bzw. Blumenpollenmischungen ergab bei Glaskraut, Beifuss, Goldrute und Gänsefuss und von 1974 an bei Dahlie und Wegerich die häufigsten positiven Hauttestreaktionen. Auch hier ein anderer Autor zum Vergleich: K l e i n h a n s (28) gibt in guter Übereinstimmung Beifuss und Goldrute mit den grössten Anteilen der positiven Hauttests an.

Bis 1974 wurden als Tierallergene Haarmischungen zur Testung benutzt, danach kamen Epithelien zur Anwendung. Für diese Allergene ergaben sich ebenso wie für die anderen Extrakte im Zeitraum 1974 bis 1976 um etwa 25 % höhere Testergebnisse. Es kann also angenommen werden, dass mit Hilfe von Tierepithelextrakt mehr Sensibilisierungen mittels Hauttest nachgewiesen werden konnten, als mit Tierhaarextrakten. Die Ergebnisse der Differenzierung sind wiederum nur unter grossem Vorbehalt mit anderen Untersuchungen vergleichbar, denn hier ist ausser der Zusammensetzung des Patientengutes und der Standardisierung der Testlösungen die Exposition, d. h. in diesem Falle der direkte oder indirekte Kontakt mit dem Allergen, der hier im Gegensatz zu Pollen, Sporen und Hausstaub nicht für alle Personen obligatorisch ist, von Bedeutung. Hohe Anteile positiver Testreaktionen ergaben sich gegenüber den Extraktlösungen Pferdeepithel und -haar sowie Hunde-und Katzenepithel. Diese Zahlen mögen dem Verhältnis der Haustierhaltung entsprechen, wo auch die Reaktionen auf Sittichfedern einzureihen wären. Bei der grossen Reaktionshäufigkeit auf Pferdehaare kommt die starke Zunahme des Modesports Reiten zum Ausdruck. Etwas hoch erscheint die Anzahl positiver Testergebnisse auf Rinder- und

Schweineepithel. Im Rahmen dieser Untersuchung war nicht festzustellen, ob alle Personen mit positiven Reaktionen auf die Mischextraktgruppe Tierepithelien II - landwirtschaftliche Nutztiere - eine Verbindung zur Landwirtschaft hatten. Besonders, da sehr häufig gleichzeitig auf die Mischextrakte Tierepithelien I und II positive Testergebnisse gefunden wurden, stellt sich auch hier die Frage, ob eine Kreuzreagibilität bei Epithelien möglich ist. Es muss in diesem Zusammenhang allerdings auch gefragt werden, ob die Extraktlösungen spezifisch genug sind, bei bestehender Hypersensibilität nur die eine gefragte Hautreaktion hervorzurufen.

In der Zeit von 1970 - 1974 erscheinen die Werte für Katzen- und Hundehaare etwas niedrig, so dass in diesem Zeitraum einige falsch-negative Testergebnisse vermutet werden können. B r e h m (6 testete zwei verschiedene kommerzielle Allergenextrakte für Katzen- und Hundeepithel an Personen mit gesicherter Katzen-, bzw. Hundeallergie und fand frappierende Unterschiede zwischen den beiden Präparaten. Ausserdem vermutet er beim Hundeepithel eine komplizierte antigene Zusammensetzung mit einer möglichen Rassenspezifität.

Zum Vergleich ergeben sich bei der Testung von asthmatischen Kindern (23) mit ebenfalls Allergopharma-Extrakten 27 positive Hautreaktionen auf Katzenepithel, 25 auf Pferd, 21 auf Rind und 17 auf Hund. B r y a n t (7) ermittelt 53,9 % auf Katze, 23 % auf Hund und 10 % auf Pferd; W i l d f ü h r (65) gibt die Reihenfolge Hund, Katze, Pferd an. R u d o l p h (44) berichtet von 79 Tierhaarallergikern in einer Grosstadt mit einem hohen Anteil (49,3 %) Reaktionen auf Meerschweinchen, 21,5 % auf Katze, 13,9 % auf Goldhamster, 7,5 % auf Kaninchen, Pferd, Hund und Wellensittich mit jeweils 2,5 %. Ausserdem setzt er die Häufigkeiten dieser Tierarten in den Haushalten zu seinen Testergebnissen ins Verhältnis und stellt wegen fast umgekehrter Proportionalität die starken antigenen Eigenschaften der Nagetiere fest. In Bonn wurden Meerschweinchen-,

Hamster-, Mäuse- und Rattenepithel, bzw. -haare nur bei besonders hinweisender Anamnese getestet und sind dementsprechend selten positiv aufgetreten. Auch S c h u l t z e - W e r n i n g h a u s (51) findet bei der Hauttestung auf Tierschuppenallergie Meerschweinchen hinter Katze, Pferd und Hund an vierter Stelle der positiven Reaktionen. Da die kleinen Nagetiere wie Hamster, Mäuse und Meerschweinchen als Haustiere in Familien mit Kindern zahlenmässig stark vertreten sind und Übertragung von Haaren oder Schuppen auf andere Kinder in Schulen oder Kindergärten sehr leicht möglich ist, sollten diese Extrakte in einer Inhalationsallergen-Standardreihe enthalten sein.

Auch bei den Tierepithelien bleibt die Frage offen, in welchem Mass Kreuzreaktionen auftreten und die Testergebnisse beeinflussen. Vermutungen in dieser Richtung gibt es aufgrund klinischer Untersuchungen (51). Eine Art von Verwandschaft verschiedener Tierschuppen oder partielle Antigengemeinschaften wären möglich. Auf der anderen Seite werden rassenspezifische Antigen-Unterschiede vermutet, wodurch die Beurteilung weiterhin erschwert wird.

Der Hausstaub hat als Ursache des allergischen Asthma bronchiale und der Rhinitis allergica stets eine bedeutende Rolle gespielt. Seit den zwanziger Jahren war man sicher, dass eine bestimmte Substanz im häuslichen Staub enthalten ist, die allergische Reaktionen auslöst. Nachdem eine Korrelation zwischen dem Allergengehalt und der Höhe über dem Meeresspiegel sowie dem Feuchtegehalt des Bodens als Standort der Wohnungen festgestellt worden war, gelang es erst Ende der sechziger Jahre, eine Verbindung zwischen der Allergenität des Hausstaubs und der Milbenart Dermatophagoides pteronyssinus herzustellen (56, 61, 62). Neben den anderen Bestandteilen des Hausstaubs wie Schimmelpilzsporen, Pollen, Nahrungsreste, Schuppen, Bakterien u. a. als mögliche Allergene, wird diese Milbe als entscheidende Allergen-Potenz im Hausstaub genannt.

Für die Routinetestung im Allergietestlabor der Bonner Hautklinik ist ein spezieller Milbenhausstaubextrakt erst 1977 zum Einsatz gekommen, so dass vorliegende Auswertung nur herkömmliches Hausstaubextrakt betrifft. Die gefundenen Werte von 44,8 %, bzw. 69,2 % sind wegen der o. g. Kriterien wie Bodenfeuchte, Höhe über Meeresspiegel und damit Aktivität der Milbe nicht mit anderen Untersuchungen zu vergleichen. Das feuchte Rheintal und die umliegenden Höhenzüge umfassen ein breites Spektrum. V o o r h o r s t (61) berichtet, dass die Beschwerden aufgrund von Hausstauballergien etwa zehn Jahre früher auftreten als nach Graspollensensibilisierungen. Dieses kann durch unsere Testungen nicht bestätigt werden. Die bei unserem Krankengut deutlich feststellbare, früher stattfindende Sensibilisierung des männlichen Geschlechts für alle Inhalations- und Nahrungsmittelallergene wird in der Literatur bestätigt (25, 37, 55) und für Hausstaub von Voorhorst (61).

3.1.3.3 Digestionsallergene

Die Testung mit Nahrungsmittelallergenen ist aus vielerlei Gründen sehr problematisch. Die Frage bleibt immer, ob das aktuelle Allergen tatsächlich getestet wurde oder nur eine ähnliche Substanz. Gibt die Anamnese Hinweise auf ein Nahrungsmittel, so kann dieses Nahrungsmittel selbst auch auslösendes Allergen sein, genauso kann die Pathogenität von einem Abbauprodukt während des Verdauungsvorgangs im Körper, von einem Konservierungsstoff oder einem beigemengten Zusatz ausgehen. Genauso schwierig ist es, bei komplexen Nahrungsmitteln wie Suppen, Backwaren, Konserven, Fleischgerichten jeweils die einzelnen Komponenten herauszufinden, um sie dann bei der Testung berücksichtigen zu können. In diesem Bereich wird vom Allergologen geradezu kriminalistischer Spürsinn benötigt. Nahezu alle Nahrungsmittel verändern sich durch den Kochvorgang grundlegend. Unterschiedliche Substanzen beim Wachstum und der

Gewinnung sowie Konservierung, wie moderne Futtermittel, Kunstdünger, Pflanzenschutzmittel, Fleischzusätze, Antibiotika und vieles mehr sind Faktoren, die ebenso wie Gewürze oder Zubereitungsgewohnheiten von ursächlicher Bedeutung sein können. All diese Dinge sollten bei der Herstellung und Zusammensetzung der Testextrakte nicht unberücksichtigt bleiben.

In unserem Krankengut erhielten wir bei der intrakutanen Testung insgesamt 1.962 positive Reaktionen auf Nahrungsmittelextrakte. Das entspricht 11 % aller Reaktionen auf intrakutan getestete Mischextrakte gegenüber 89 % Reaktionen auf die Inhalationsallergenstandardreihen. Es wird angenommen, dass etwa 30 % aller Menschen einmal gegen Nahrungsmittel sensibilisiert werden (34, 64, 65), eine klinische Manifestation allerdings nur bei etwa 5 - 10 % auftritt.

W e n d e r o t h (63) weist darauf hin, dass auch bei den Nahrungsmitteln durch nahe Verwandschaft von Tier- oder Pflanzenproteinen Kreuzreagibilitäten oder Gruppenallergien auftreten können. G h e o r g h i u (13) hält eine reelle Polysensibilisierung für sehr selten und das Auftreten von "Pseudo-Polyallergien" besonders bei Nahrungsmitteln für wahrscheinlicher. Diese wird durch gemeinsame allergische Valenzen hervorgerufen. Eine allmähliche Verbreiterung des äthiologischen Allergenspektrums führt zu immer umfassenderen Überempfindlichkeiten gegenüber Nahrungsmitteln.

Aus allen oben genannten Gründen ist es verständlich, dass eine objektive Aussage über die Allergenpotenz eines Nahrungsmittels kaum möglich ist, zumal der mengenmässige Anteil einzelner Bestandteile in der Ernährung nur schwer zu ermitteln ist (34).

Die häufigsten positiven Reaktionen der Digestionsallergene ergaben sich bei unseren Patienten auf Milch, Ei und Fisch, sowie Hülsenfrüchte. Dieses sind alles hochwertige Proteine ebenso wie Fleisch, das ebenfalls noch deutlich höher in unserer Testung liegt als Obst und Gemüse. Gerade bei den Proteinen dürften Zwischenprodukte

des Abbauvorgangs, Peptide in fast unendlicher Variationsbreite können abgespalten werden, zur Auslösung allergischer Reaktionen befähigt sein.

Deutlich niedrigere Werte wurden bei der Testung mit den proteinarmen Gemüsen und Zitrusfrüchten erzielt, die mit 4,2 % bis 5,3 % nur etwa die Hälfte der Anzahl der Reaktionen auf Fisch oder Fleisch ergaben. Auf Milch reagierten mit 12,5 % die meisten Patienten. W e n d e r o t h (63) berichtet eine Häufigkeitsreihenfolge Ei und Milch, sowie Fleisch und Fisch. Dagegen findet M u c h (34) bei 63 Patienten mit sicherer Nahrungsmittelallergie allein 20 Fälle mit Gemüse als Ursache, sowie 10 mit Milch, 9 mit Eiweiss und weiter folgend Käse, Getreide, Fleisch. H a n s e n (22) gibt die Nahrungsmittelallergene als Ursache allergischen Asthmas in der Reihenfolge Mehl, Milch, Eier, Früchte und Fische an, K ä m m e r e r (26) bei 69 Fällen Eier, Milch, Getreide, Reis, Kartoffeln und Fisch. Unsere Ergebnisse mit Milch und Ei als häufigste Digestionsallergene stimmen mit den Angaben der Literatur überein. Bei den Mehlen muss berücksichtigt werden, dass in den Ergebnissen die Berufsgruppe der Bäcker nicht enthalten ist, die beruflich mit Mehlstäuben einen ständigen intensiven Kontakt hat.

Zu den Ergebnissen der Einzelallergentestung nur einige kurze Bemerkungen. Gerade innerhalb dieser in Mischextrakten zusammengefassten Substanzgruppe besteht eine enge biologische Verwandschaft, so dass zwischen den Einzelallergenen möglicherweise Kreuzreaktionen auftreten oder die Spezifität der Einzelallergenextrakte nicht ausreichend ist. A a s (1) stellt bei 89 Kindern mit Fischallergie fest, dass 40 % einige vertrugen, während 60 % auf alle Arten reagierten. Bei unseren Testungen wurde mit der Differenzierung das Ergebnis der Mischextrakttestung teilweise nicht bestätigt, teilweise wurde auf diese verzichtet (bei Kindern bis zu 10 Jahren nach Prick-Test). Aus diesem Grunde sind die Häufigkeiten der Einzelextrakte in Relation zu denen der Mischextrakte niedrig. Alle Fleischarten liegen in ihren Reaktionsfähigkeiten dicht zusammen zwischen 36 % und

42 %. Bei den Hülsenfrüchten dominiert die Bohne vor Erbse und Linse. Erst im zweiten Zeitabschnitt 1975 und 1976 zeigt eine Fischart einen abweichenden Wert, die Sardine ergibt weniger häufig positive Reaktionen. Ebenfalls im Zeitabschnitt B sind Reaktionen auf Roggenmehl zahlenmässig geringer als auf die anderer Mehle. Hautreaktionen nach intrakutaner Testung traten bei der Zitrone weniger häufig auf als bei Apfelsine und Grapefruit.

3.1.4 Zusammenfassung

Alle positiven Reaktionen der intrakutanen Testung im Allergietestlabor der Hautklinik der Universität Bonn in den Jahren 1970 bis 1976 wurden bezüglich der Häufigkeit einzelner Allergene, sowie der Verteilung auf Geschlecht und Alter der Patienten ausgewertet. Wegen einer Umstellung des Allergenextraktprogramms beim Hersteller wurde die Auswertung in zwei Zeitabschnitte unterteilt. Im zweiten Zeitabschnitt 1974/75 bis 1976 wurde die Testung der Kinder bis zum Alter von 10 Jahren mit der Prick-Methode ausgebaut.

Bei den Inhalationsallergenen wurden im ersten Zeitabschnitt die häufigsten Reaktionen auf Schimmelpilze und Hausstaub festgestellt, gefolgt von den Baum- und Graspollen. Im zweiten Zeitabschnitt ergaben sich die häufigsten Reaktionen auf die Gräserpollen- und Hausstaub-Mischextrake, sowie in weiterer Reihenfolge Kräuter- und Baumpollen, Schimmelpilze, Federmischung und Tierepithelien. Mehrfachsensibilisierungen wurden in einer Quote von 2,56 = Polyvalenzfaktor festgestellt. Der Anteil männlicher Patienten lag mit 51,1 % nur unwesentlich höher als der weiblicher. Für beide Geschlechter ergaben sich unterschiedliche Altersprofile. Männliche Jugendliche bis zum Alter von 20 Jahren waren um etwa 7 Prozentpunkte häufiger vertreten, als weibliche desselben Alters. Die Grafik des Altersprofils zeigt bei Männern einen Gipfel im zweiten Lebensjahrzehnt, bei den Frauen ein Plateau vom dritten bis vier-

ten Lebensjahrzehnt, woraus zu ersehen ist, dass die Sensibilisierung der Männer wesentlich früher erfolgt, als die der Frauen.

Bei den Digestionsallergenen ergaben sich die häufigsten positiven Hauttests auf Fisch, Hülsenfrüchte, Mehl, Fleisch, sowie Ei und Milch im ersten Zeitabschnitt. Im zweiten Zeitabschnitt verursachten Extrakte von Milch, Ei, Hülsenfrüchten, Fleisch und Fisch in der Reihenfolge die grössten Reaktionshäufigkeiten. Die Frauen reagierten auf Nahrungsmittelallergene mit 56,3 % gegenüber 43,7 % häufiger als Männer, was mit einem durch die Hausfrauentätigkeit bedingten intensiven und vielfältigeren Kontakt bedingt sein dürfte. Auch bei den Digestionsallergenen erfolgt die Sensibilisierung der Männer etwa 10 Jahre früher als bei den Frauen. Der Altersgipfel liegt bei den Männern in der zweiten Lebensdekade, bei den Frauen in der dritten und vierten.

Mehrfachsensibilisierungen sind zu einem grossen Teil vermutlich auf Kreuzreaktionen und Gruppenallergien zurückzuführen. Der Polyvalenzfaktor von insgesamt 3,1 in den Standardreihen erscheint etwas hoch. Die Frage, ob tatsächliche oder Pseudo-Polysensibilisierungen oder Kreuzreagibilitäten vorliegen, kann hier nicht beantwortet werden.

3.2 Kutane Testung

3.2.1 Zur Frage allergischer Arzneimittelreaktionen

Unbeabsichtigte Arzneimittelnebenwirkungen stellen nicht zuletzt wegen des stark gestiegenen Verbrauchs und der immer grösser werdenden Angebotsbreitevon Medikamenten ein wachsendes diagnostisches Problem dar. Diese Nebenwirkungen müssen ursächlich differenziert betrachtet werden. Es treten direkte und indirekte Nebenwirkungen sowie allergische Reaktionen auf. Zu den direkten Nebenwirkungen sind Intoleranz, Intoxikation und Überdosierung, Kumulierung, Idiosynkrasie, pharmakologische Nebeneffekte und das Schwartzman-Sanarelli-Phänomen zu rechnen. Indirekte Nebenwirkungen können durch Biotopismus, Störung des mikrobiellen Gleichgewichts, Vitaminmangel und Phänomene nach Art der Jarisch-Herxheimer-Reaktion hervorgerufen werden (36). Die allergischen Reaktionen nehmen unter den hierher zu rechnenden Effekten einen zahlenmässig nur kleinen Teil ein. Es kommen Reaktionen vom Soforttyp und vom Spättyp vor, ohne dass genaue Gesetzmässigkeiten hinsichtlich Allergietyp und Medikament zu erkennen wären (36).

Ebenso ist die Zuordnung der klinischen Manifestationen zu den bekannten immunpathologischen Mechanismen äusserst schwierig, denn einmal können verschiedenen Immunmechanismen nacheinander oder gleichzeitig an der Entstehen eines klinischen Bildes beteiligt sein, zum anderen sind die immunologischen Prozesse mehrerer klinischer Phänomene noch nicht ausreichend bekannt (53). Als Manifestationsorgane allergischer Arzneimittelreaktionen agieren in erster Linie Haut und Schleimhäute, aber auch Augen und Atemwege, Gastrointestinaltrakt und das Blut.

Durch die kutane Hauttestung werden in erster Linie allergische Reaktionen vom anaphylaktischen Typ nachgewiesen. Eine Reihe von Arzneimitteln wie Antibiotika, bestimmte Psychopharmaka, Bakterio-

statika können auch allergische Reaktionen des Typs IV hervorrufen, die durch den Epikutantest nachgewiesen werden können. Darüber hinaus treten allergische Reaktionen auf, die den Immunreaktionstypen I bis IV nach C o o m b s nicht sicher zuzuordnen und daher auch mit Hauttests nur schwer oder gar nicht diagnostizierbar sind. Hierzu zählen das Ampicillin-Exanthem, das Erythema nodosum, bei dem eine kombinierte Typ III- und Typ IV-Reaktion vermutet wird, das Erythema exsudativum multiforme und das fixe Arzneimittelexanthem mit vermuteter Typ III-Reaktion sowie die Necrolysis toxica Lyell (48).

3.2.1.1 Gruppenallergien

Eine polyvalent erscheinende Arzneimittelallergie kann durch das Vorliegen einer Gruppenallergie bedingt sein. In diesen besonderen Fällen liegt eine Sensibilisierung gegen chemisch verwandte Substanzen vor. Dieses gruppenallergische Verhalten ist in den meisten Fällen durch gemeinsame strukturchemische Merkmale verursacht, kann aber auch durch die Entstehung eines gemeinsamen Allergens aus verschiedenen Substanzen während der Metabolisierung im Organismus hervorgerufen werden. Gruppenallergische Reaktionen müssen nicht zwingend auftreten, sondern sind fakultativ (50). Grösste Bedeutung hat die Gruppenallergie gegen sogenannte Parastoffe. Das gemeinsame strukturchemische Merkmal ist die in Parastellung substituierte Aminogruppe, in weiterem Sinne auch NO_2- oder OH-Gruppe, die allerdings seltener Gruppenreaktionen hervorrufen. Zu diesen Parastoffen zählen ausser den bei uns routinemässig getesteten Lokalanästhetika Novocain und Pantocain die Sulfonamide - bei uns wird das Aristamid gestestet - einige Diuretika orale Antidiabetika, Tuberkulostatika, Konservierungsstoffe, Lichtschutzstoffe, Gummibestandteile, Farbstoffe und Fotoentwickler. Das bedeutet, dass bei einer vorliegenden Sensibilisierung gegen eine dieser Substanzen der allergische Hauttest mit einem anderen Parastoff positiv ausfallen kann. Auf diese Weise sind die häufigen

Reaktionen auf Pantocain in unserem Patientengut sicherlich teilweise zu erklären, während sich beim Novocain diese immunchemische Verwandschaft nicht auswirkt.

Andere Gruppenallergien sind gegen bestimmte Antibiotika festgestellt worden. Neomycin-Allergiker reagieren häufig auch auf Gentamycin und Kanamycin. Penicillin, halbsynthetische Penicilline und Cephalosporine zeigen untereinander gruppenallergisches Verhalten. In diese Gruppen fallen die in unserer Chemotherapeutika-Standardreihe geprüften Substanzen Penicillin G, Propicillin und Ampicillin. Vermutete Kreuzreaktionen zwischen Neomycin und Streptomycin sind noch nicht gesichert. Bei den kombiniert vorkommenden Neomycin-Bacitracinallergien wird eine Kopplungsallergie angenommen, die durch expositionelle Bündelung dieser Allergene in Lokaltherapeutika zustande kommt (50). Weitere gruppenallergische Reaktionen sind zwischen Phenothiazinen und Thioxanthen- oder Dibenzocycloheptadienderivaten beobachtet worden. Bei Pyrazolon-Derivaten, Chinolin-Derivaten sowie Sulfonamiden sind jeweils untereinander Gruppenallergien möglich.

3.2.2 Untersuchungsmethodik

Mit dem kutanen Hauttest oder Scratchtest werden im Allergietestlabor der Hautklinik der Universität Bonn Substanzen auf ihre allergene Wirkung geprüft, bei denen die Anwendung des empfindlicheren Intrakutantests ein zu grosses Risiko bedeuten würde oder die technische Durchführung problematisch wäre. Dieses sind medikamentöse Substanzen, die in drei Testreihen gegliedert sind: Die Medikamentengrundsubstanzen, die Chemotherapeutika und die Lokalanästhetika. Durch die kutane Testung werden bei uns nur Reaktionen des anaphylaktischen Typs nachgewiesen.

3.2.2.1 Testmethode und Durchführung

In dieser Arbeit werden alle positiven Reaktionen bei der kutanen Testung in o. g. Allergietestlabor in der Zeit vom 1. 1. 1970 bis 31. 12. 1976 nach Häufigkeit und Verteilung auf Geschlecht und

Alter der Patienten ausgewertet. Von den rund 12.000 Personen in diesem Zeitraum mit positiven Testreaktionen im epikutanen, intrakutanen und kutanen Allergietest entfallen 1.860 auf letzteren Bereich.

Vor der Testdurchführung wird durch ausführliche Anamnese und Befunderhebung versucht, möglichst gezielte Informationen über eine vermutete Sensibilisierung zu erhalten. Ein bestehendes klinisches Erkrankungsbild wird zur Beurteilung herangezogen, kann aber nur in wenigen Fällen etwas zur Verdachtsdiagnose aussagen. Anhand dieser Faktoren können mögliche überschiessende Schockreaktionen vermieden werden, indem bei entsprechenden Hinweisen eine geringere Konzentration des Substrats gewählt oder die weniger empfindliche Epikutantestung als Vorprobe durchgeführt wird. Grundsätzlich werden an der Bonner Hautklinik die Chemotherapeutika und Lokalanästhetika epikutan vorgetestet. Tritt hier bereits eine positive Hautreaktion auf, wird diese Gruppe nicht mehr kutan geprüft, da dieses als Kontraindikation aufzufassen wäre. Obwohl das allergisch-klinische Bild dieser Interna vom Sofortreaktionstyp (humorale Antikörper) ist, zeigen sie häufig positive Reaktionen im Epikutantest, einem Test, bei dessen klinischen Spätreaktionen es sich um zelluläre Immunreaktionen handelt. Es müssen also gleichzeitig antigeninformierte Zellen und humorale Antikörper vorhanden sein. So konnten L i s c h k a und G o t t m a n n - L ü c k e r a t h (15) im Lymphozyten-Transformationstest mit Lymphozyten von Allergikern des humoralen Typs mit Penicillin und auch mit Pollen zelluläre Reaktionen auslösen.

Es wird mit dem Scratch-Verfahren getestet, da hierbei einmal "reine Substanzen" verwendet werden können und zum anderen das Risiko der plötzlichen Schockreaktion geringer ist als bei der intrakutanen Testmethode. Gerade die innerhalb von einigen Sekunden bis Minuten auftretende Reaktion des anaphylaktischen Schocks zwingt zu grösster Vorsicht bei der Testung. Zur Einleitung von Gegenmassnahmen müssen stets Vorbereitungen getroffen sein. Im "Normalfall" wird der Test auf der Rückenhaut unter Freilassung

eines handbreiten Bezirkes beiderseits der Wirbelsäule angelegt. Besondere Gründe wie gereizte oder stark fettige Rückenhaut oder Gefahr einer Schockreaktion können dazu veranlassen, auf der Innenseite der Unterarme zu testen. Die Haut wird nicht mit Reinigungssubstanzen vorbehandelt, da hierdurch bereits eine Verfälschung der Ergebnisse in Form einer gesteigerten Reagibilität eintreten kann. Eine Beeinflussung der Testung durch verabreichte Medikamente - besonders Antihistaminika - oder Erkrankungen allergischen oder anderen Ursprungs muss ausgeschlossen sein. Die Testung unterbleibt und wird eventuell zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt bei erwarteter gesteigerter Reaktionsbereitschaft der Haut, wie z. B. bei akuten und chronischen Ekzemen, Neurodermitiden, Urtikaria, sekundär entzündlichen oder degenerativen Veränderungen, sowie bei Sekundärinfektionen aus Gründen der möglichen Keimverschleppung.

Mit einer Impflanzette wird die Haut an markierten Positionen in der Länge von jeweils etwa 5 mm geritzt. Blutaustritt darf bei richtiger oberflächlicher Ritzung nicht vorkommen. Die Länge der gesetzten Hautläsionen sollte möglichst gleich gehalten werden, da hierdurch die Menge der durch die Haut aufgenommenen Substanzen bestimmt wird. Dann werden die Substanzen aufgetragen und mit physiologischer Kochsalzlösung als Lösungsmittel mit Hilfe eines Glasstabes leicht in die Hautläsion eingerührt. Als Positivkontrolle wird Histamin $1 : 10^{-4}$ verwendet, als Negativkontrolle dient physiologische Kochsalzlösung. Nach 10 Minuten werden die aufgebrachten Substanzen vorsichtig entfernt und der Test abgelesen. Die Bewertung erfolgt nach der Methode von H a n s e n (22), wo die Erythemgrösse mit 1, 2 oder 3 und die Quaddelgrösse mit 4, 5, bzw. 6 mit steigender Ausdehnung beurteilt wird.

Drei Substanzgruppen werden mit dem Scratch-Test geprüft, die Gruppe der Medikamenten-Grundsubstanzen, die Chemotherapeutika und die Lokalanästhetika. (Bestandteile der Gruppen s. Anhang II).

Bis auf Tetracyclin und Erythromycin werden alle Wirkstoffe in reiner Form, also als unverdünntes Pulver, bzw. Anästhetika als Flüssigkeit aufgetragen. Bei Tetracyclin und Erythromycin stellte sich heraus, dass die Konzentration bei dieser Anwendungsart zu hoch war und mehrfach Patienten ohne spezifische Anamnese hierauf positiv reagierten. Diese falsch-positiven Ergebnisse aufgrund toxischer Reaktionen spiegeln sich in der Auswertung wider. Seit etwa 1973/74 werden diese Chemotherapeutika als verdünnte Lösungen zur Testung eingesetzt. Von Erythromycin werden 250 mg in 70 ml Flüssigkeit (10 - 20 ml aqua bidest + 50 - 60 ml physiolog. NaCl) gelöst, Tetracyclin mit 250 mg in 10 - 20 ml physiologischer NaCl gelöst.

Verschiedene Substanzen, aus denen sich die meisten Schmerz-, Beruhigungs- und Schlafmittel zusammensetzen, sind zu unserer Standardreihe der Medikamenten-Grundsubstanzen zusammengefasst. Dieser Reihe entspricht etwa auch der von G o t t m a n n - L ü c k e r a t h (15) angewandte Standardmedikamententest.

2.2.2 Patientengut

2.2.2.1 Zusammensetzung

Die wegen des Verdachts einer Arzneimittelallergie getesteten Patienten kommen zu einem grossen Teil aus dem Patientengut der Hautklinik oder der Universitätskliniken. Ein kleinerer Teil gelangt aufgrund von Überweisungen aus freien Praxen oder Kliniken aus der Bonner Umgebung zur Testung. Vor Beginn jeder Testung stehen eigene Untersuchungen zur Klärung des Diagnoseverdachts und zur Abschätzung einer möglichen Gefahr für den Patienten durch die Testung.

2.2.2.2 Untersuchungsgrund

Anhand der klinischen Bilder der Erkrankungen oder des Diagnoseverdachts können die Patienten mit positiven Testreaktionen eingeteilt werden, wie in Tabelle 16. Bei der Vielzahl der Patienten

konnten nicht alle Daten ermittelt werden, so dass hier nur die Angaben über 1.248 von 1.860 = 67,1 % Patienten zur Auswertung gelangen. In dieser Zahl sind noch 33,3 % mit der undefinierten Aussage "Verdacht auf Arzneimittelallergie" enthalten. Die höchsten Anteile finden sich dann beim vermutlich arzneimittelbedingten Exanthem und der Urtikaria mit 22,4 % und 21 %. Hoch ist auch noch der Anteil der Patienten mit vermuteter Penicillin-

Verdachtsdiagnose, bzw. klinisches Bild	Anzahl Patienten	%
Urtikaria	262	21,0
Exanthem	280	22,4
Ekzem	79	6,3
Pruritus	30	2,4
Erythem	32	2,6
Arzneimittelallergie	416	33,3
Penicillinallergie	140	11,2
Kontaktallergie	9	0,7
Gesamt	1.248	100,0

Tabelle 16: Häufigkeiten vorliegender klinischer Erkrankungsbilder oder Verdachtsdiagnosen im Patientengut mit positiven Reaktionen im Kutantest.

allergie mit 11,2 %, wobei der Begriff "Penicillin" sicherlich weiter im Sinne von Chemotherapeutika und Antibiotika gesehen werden muss. Ekzem- und Erythemerkrankungen sind mit 6,3 % und 2,6 % verhältnismässig gering vertreten. Aus dieser Tabelle kann ausserdem ersehen werden, dass eine gerichtete Testung aufgrund konkreter Angaben durch die Patienten ziemlich selten ist - wie beispielsweise "Penicillinallergie", wo die Applikation im allgemeinen kontrolliert durch Fachkollegen erfolgt.

Wegen der völlig unterschiedlichen Zusammensetzung des Patientengutes sind die Zahlen nicht direkt mit denen anderer Untersuchungen aus anderen Regionen zu vergleichen. Zum anderen wird von jedem Autor eine andere Unterteilung gebraucht. Ich will hier nur einige Zahlen zur Diskussion stellen: Muranaka (35) fand 24,4 % Urtikaria und 67,8 % als Hautausschlag, sowie 3,1 % mit Asthma bronchiale. In dieser Arbeit wird gleichzeitig festgestellt, dass Asthmatiker häufiger Arzneimittelreaktionen zeigen als Nichtasthmatiker. Danilovic (8) beschreibt folgende, durch Medikamente ausgelöste allergische Erscheinungen: 62 % Urtikaria, 59 % Erythem, 12,6 % Quincke-Ödem, 18,5 % Asthma, 2,6 % Ekzem u. a. Wie anhand dieser Zahlen zu ersehen, ist bei dieser Klassifizierung allerdings eine mehrfache Zuordnung einzelner Fälle möglich.

Rhyner (38) findet in seiner Arbeit unter seinen Patienten 32 % mit Urticaria und Quincke-Ödem, 12 % mit Schock oder schockähnlichen Symptomen und 45 % mit verschiedenen Exanthemen.

.2.2.23 Altersverteilung der Patienten

Die Patienten mit positiven Reaktionen auf Arzneimittel verteilen sich auf Geschlecht und Lebensalter wie in Tabelle 17 zu ersehen. Der Anteil weiblicher Patienten ist wesentlich höher als der männlicher, es liegt ein Verhältnis von 2/3 zu 1/3 vor. Auch Danilovic (8) mit 58 % und Hagermann (19) bestätigen dieses Verhältnis in etwa. Die Ursache wird in ersterLinie im höheren Medikamentenusus der Frau gesehen.

Der Gipfel des Altersprofils liegt bei beiden Geschlechtern im dritten und vierten Lebensjahrzehnt (siehe auch Abb. 5). Die Sensibilisierung erfolgt also bei beiden Geschlechtern etwa im gleichen Lebensabschnitt. Hagermann (19) berichtet von einer hohen Sensibilisierungsquote bei Frauen über 50 Jahren, Danilovic (8) findet das Maximum ebenfalls in der dritten und vierten Lebens-

Alter	Patienten männlich %	Patienten weiblich %	Bevölkerung der BRD 1976 * männlich %	Bevölkerung der BRD 1976 * weiblich %
≤10	3,9	3,1	13,1	11,4
11-20	10,0	10,7	17,3	15,0
21-30	19,9	23,5	14,7	12,9
31-40	26,6	23,9	15,8	13,1
41-50	18,0	17,8	13,9	12,1
51-60	12,5	11,7	9,4	11,7
>60	9,2	9,2	15,8	23,6
Gesamt	33,9	66,1	47,6	52,4

Tabelle 17: Prozentuale Anteile der Patienten in Altersgruppen im Vergleich mit der Bevölkerung der BRD *

Decade mit 31 % und 34 %, während H a u s t e i n (24) zwei Gipfel im Alterprofil beschreibt und zwar im dritten und im sechsten Lebensjahrzehnt. Bei M u r a n a k a (35) liegt das Alter erster Arzneimittelwirkungen zu 81 % zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahrzehnt.

* Quelle: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden

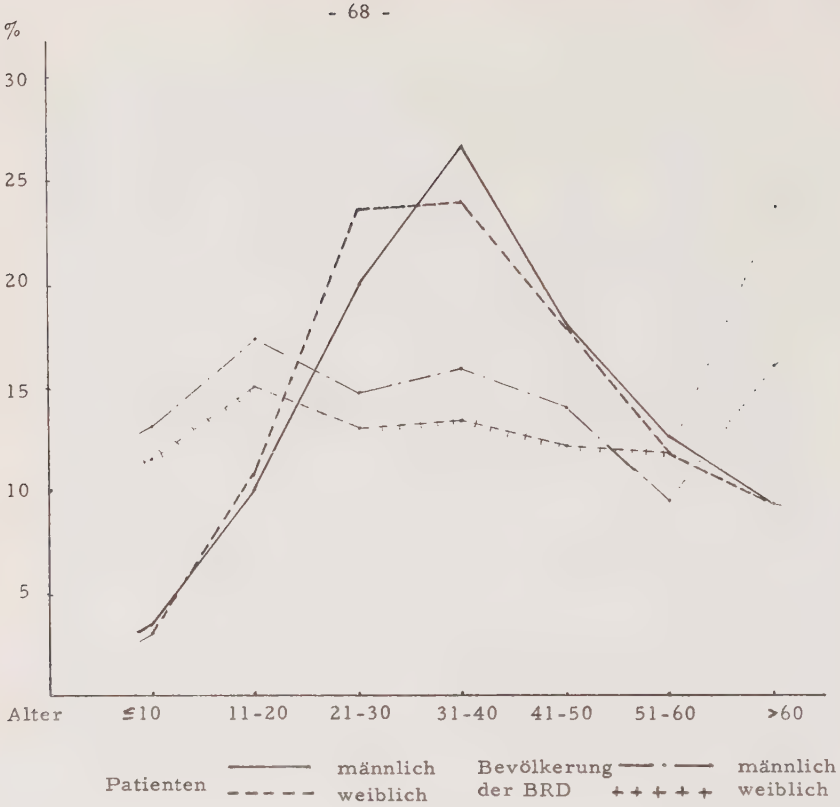


Abbildung 5: Prozentuale Altersverteilung der Patienten und der Bevölkerung der Bundesrapublik 1976

3.2.3 Ergebnisse

Insgesamt konnten die positiven Reaktionen nach kutaner Testung von 1.860 Patienten ausgewertet werden. Da je nach vorliegendem Diagnoseverdacht die Gruppen der Chemotherapeutika, Medikamentengrundsubstanzen und Lokalanästhetika jeweils allein oder in Kombination getestet wurden, erfolgt die Analyse der Testergebnisse getrennt nach diesen Gruppen. Die Häufigkeiten der Reaktionen auf Substanzen innerhalb einer Gruppe können also nur in Relation zur Gesamthäufigkeit dieser Gruppe gesetzt werden. Reaktionen einzelner Patienten in zwei oder auch allen drei Gruppen sind aufgetreten. Auf Medikamentengrundsubstanzen zeigten 1.051 Patienten insgesamt 1.927 positive Hauttest, auf Chemotherapeutika reagierten 992 Personen mit 2.072 Reaktionen und auf Lokalanästhetika 255 Patienten mit 37,1 Reaktionen.

Aus Tabelle 18 ist wiederum der deutlich höhere Anteil der weiblichen Patienten zu ersehen. Besonders stark ist dieses bei der Anästhetika-Gruppe der Fall. In diesen Zahlen drücken sich die bekannten Tatsachen aus, dass Frauen einmal häufiger den Arzt frequentieren und dieses besonders in der zweiten Lebenshälfte und andererseits häufiger Schmerztabletten und generell Medikamente einnehmen als Männer. Als Folgemechanismus ergibt sich die höhere Sensibilisierungsquote der Frauen gegenüber Arzneimitteln. Reaktionen auf Medikamentengrundsubstanzen traten nahezu genau so häufig auf wie auf Chemotherapeutika.

Die Relationen der Patientenzahlen der einzelnen Gruppen zur Gesamtzahl der Patieten zeigen auch in den einzelnen Jahren keine grossen Unterschiede, wie die Tabelle 19 zeigt. Dagegen haben die Patientenzahlen kontinuierlich abgenommen. Die ständig zunehmende Zahl von Arzneimittelallergien, die in der einschlägigen Literatur nahezu überall beschrieben wird, kommt durch diese Zahlen also nicht zum Ausdruck. Allerdings ist bekannt, dass die

Substanzen	Patienten Anzahl	%	männlich Anzahl	%	weiblich Anzahl	%
Medikamenten-grundsubstanzen	1.051	56,5	336	32,0	715	68,0
Chemothera-peutika	992	53,3	361	36,4	636	63,6
Lokalanästhetika	255	13,7	70	27,5	185	72,5
Patienten gesamt	1.860	100	679	36,5	1.181	63,5

Tabelle 18: Anzahl und prozentuale Verteilung der Patienten beider Geschlechter mit positiven Reaktionen in der kutanen Allergietestung auf die Substanzgruppen.

Substanzen	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976
Med. -gr. -Subst.	207	188	159	181	115	139	62
Chemotherap.	163	191	142	172	105	148	71
Lokalanästh.	24	46	40	30	35	55	25
Patienten gesamt (= 100 %)	340	342	309	288	204	242	135
Med. -gr. -Subst.	45,1%	55,0%	51,5%	62,9%	56,4%	57,4%	45,9%
Chemotherap.	47,9%	55,9%	46,0%	59,7%	51,5%	61,2%	52,6%
Lokalanästh.	7,1%	13,5%	13,0%	10,4%	17,2%	22,7%	18,5%

Tabelle 19: Anzahl positiv reagierender Patienten und ihr prozentualer Anteil an der Gesamtzahl der Patienten mit positivem Kutantest während der Jahre 1970 bis 1976

Menge der im Bonner Allergie-Testlabor kutan getesteten Personen in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen ist, was hier leider nicht durch Zahlen belegt werden kann, da nur positive Testergebnisse erfasst wurden.

Zu den Werten der Tabellen 18 und 19 müssen noch zwei Dinge angemerkt werden:

a) Wie bereits eingangs erwähnt, wurden Erythromycin und Tetracyclin bis 1972/73 in überhöhten Konzentrationen eingesetzt, so dass in den angegebenen Zahlen für Chemotherapeutika ein Teil falsch-positiver Reaktionen enthalten ist. Die Ergebnisse dieser Gruppe in den Jahren 1970 bis 1973 sollen also unberücksichtigt bleiben, um das Bild nicht zu verfälschen. Unter diesem Gesichtspunkt neigt man zu dem Schluss, dass der relative Anteil Chemotherapeutika-Reaktionen in den letzten Jahren zugenommen hat.

b) Chemotherapeutika und Lokalanästhetika werden zunächst epikutan vorgetestet. Bei Reaktionen dieser Epikutantestung unterbleibt die kutane Testung dieser Substanzklassen. Es müssen also beide Testungen berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der Epikutantestung des gleichen Zeitraumes - übernommen von S c h m i d t (47) - sind aus der Tabelle 20 zu ersehen. Danach erhöht sich die Zahl der Patienten mit Hauttestreaktionen auf Chemotherapeutika in der Zeit von 1970 - 1976 auf 1.113 und die der Lokalanästhetika reagierenden auf 382 Patienten.

Chemotherapeutika	Anzahl	%	Lokalanästhetika	Anzahl	%
Gesamt (Patienten)	121		Gesamt (Patienten)	127	
Penicillin G	34	28	Novocain	34	27
Propicillin (Baycillin)	29	24	Pantocain	50	39
Ampicillin (Binotal, Amblosin)	18	15	Anästhesin	36	28
Tetracyclin (Achromycin)	18	15	Panthesin	64	50
Oxytetracyclin (Terramycin)	12	9,8	Xylocain	15	12
Chloramphenicol	47	39	Scandicain	11	8,7
Streptomycin	23	19	Hostacain	9	7,1
Erythromycin	17	14	Hostacain spez.	15	12
Neomycin	42	35	Gesamtreaktionen	234	100
Kanamycin	32	26			
Gentamycin	32	16			
Polymyxin B	12	9,8			
Fucidin	11	8,8			
Bacitracin	19	16			
Aristamid	4	2,9			
Albucid	6	4,9			
Durenat	8	6,9			
Gesamtreaktionen	364	100			

Tabelle 20: Positive Reaktionen auf Chemotherapeutika und Lokalanästhetika in der Epikutantestung an der Bonner Hautklinik in der Zeit von 1970 - 1976
Quelle: Schmidt (47)

In der Gruppe der Medikamentengrundsubstanzen traten bei 1.051 Patienten insgesamt 1.927 positive Testreaktionen auf. Das entspricht rein rechnerisch 1,8 Reaktionen pro Patient. Dieser statistische Wert soll "Polyvalenzfaktor" genannt werden. Die

Medikamenten-Grundsubstanzen	Reaktionen gesamt Anzahl	%	männlich %	weiblich %
Dimethylaminophen.	110	5,7	32,8	67,2
Ph. dimeth. pyrazolon	302	15,7	32,5	67,5
Phenacetin	349	18,1	31,1	68,9
A. Aceth. sylicylic.	341	17,7	36,0	64,0
A. Diäth. barbit.	424	22,0	31,7	68,3
Isobut. all. barbit	214	11,1	26,4	73,6
A. Phen. barbit.	187	9,7	32,4	67,6
Gesamt	1.927	100		

Tabelle 21: Anzahl positiver Reaktionen und prozentuale Anteile auf die Medikamenten-Grundsubstanzen

höchste Anzahl findet sich bei Acidum Diäthylbarbituricum mit 22 %, während die anderen zwei Barbiturate mit 11,4 % und 9,7 % wesentlich niedriger liegen. Diese drei Barbiturate ergeben mit 43 % fast die Hälfte aller positiven Testergebnisse in dieser Gruppe. Auch bei den einzelnen Substanzen dieser Gruppe ergeben sich keine grösseren Abweichungen vom bisherigen Bild der Verteilung auf die beiden Geschlechter. Die weiblichen Patienten haben einen Anteil von 2/3 und mehr.

In der kutanen Testung auf Chemotherapeutika traten in der Zeit von 1970 bis 1976 2.072 positive Reaktionen auf. Wie eingangs bereits erläutert, sollen bei dieser Substanzklasse nur die Jahre 1974 bis 1976 berücksichtigt werden. Die 675 positiven Tests dieses Zeitraumes betrafen 324 Patienten, so dass sich ein Polyvalenzfaktor von 2,1 errechnet. Beachtenswert ist, dass das Penicillin G hinter Tetracyclin, Propicillin, Ampicillin und Neomycin erst an der fünften Stelle der Häufigkeiten erscheint. Die Anteile der Reaktionen auf Tetracyclin und Erythromycin sind wesentlich geringer und realistischer als im vorangegangenen Zeitraum,

Chemotherapeutika	Reaktionen gesamt Anzahl	%	Anteil der Patienten männlich %	weiblich %
Penicillin G	78	11,6	39,8	60,2
Propicillin	106	15,7	35,0	65,0
Ampicillin	103	15,3	38,7	61,3
Tetracyclin	115	17,0	35,7	64,3
Chloramphenicol	43	6,3	33,6	66,4
Streptomycin	42	6,2	37,3	62,7
Erythromycin	50	7,4	40,3	59,7
Neomycin	88	13,0	31,0	69,0
Aristamid	50	7,4	34,0	66,0
Gesamt	675	100		

Tabelle 22: Anzahl positiver Reaktionen und prozentuale Anteile auf die Chemotherapeutika in den Jahren 1974 - 1976

obwohl diese beiden Substanzen in der epikutanen Testung noch erheblich niedrigere prozentuale Anteile ergeben. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse dieser beiden Testmethoden ist allerdings nicht zulässig.

Lokalanästhetika	Reaktionen gesamt Anzahl	%	Anteil der Patienten männlich %	weiblich %
Novocain	35	9,4	36,7	63,3
Pantocain	148	39,9	26,4	73,6
Xylocain	37	10,0	18,0	82,0
Scandicain	40	10,8	27,0	73,0
Hostacain	39	10,5	19,4	80,6
Hostacain spezial	72	19,4	34,9	65,1
Gesamt	371	100		

Tabelle 23: Anzahl positiver Reaktionen und prozentuale Anteile auf die Lokalanästhetika in den Jahren 1970 - 1976

Aus der Tabelle 23 ergibt sich die Verteilung der Kutan-Reaktionen der Lokalanästhetika innerhalb dieser Gruppe und auf die beiden Geschlechter. Zwar sind die relativen Anteile der Reaktionen weiblicher Patienten wiederum deutlich höher, allerdings etwas weniger konstant. Durch die geringeren Anzahlen positiver Reaktionen haben diese aber geringere statistische Sicherheit. Von 255 Patienten, die auf Lokalanästhetika positive Testreaktionen zeigten, ergaben sich insgesamt 371 einzelne Reaktionen innerhalb der Reihe, was einem Polyvalenzfaktor von 1,5 entspricht. In der Gruppe der Anästhetika sticht sofort der hohe Wert des Pantocains mit 40 % hervor, was wiederum das Problem der Parasubstanzen, zu denen Pantocain gehört, mit deren Gruppenallergie unterstreicht. Mehr als die Hälfte aller Patienten mit Reaktionen auf Lokalanästhetika reagierten auf Pantocain. Mit 19,4 % aller positiven Testergebnisse dieser Gruppe liegt das Hostacain spezial nahezu doppelt so hoch, wie das Hostacain ohne Adrenalinzusatz (10,5 %).

In den Tabellen 24 - 26 erfolgt die Verteilung der Patienten mit Hautreaktionen auf einzelne Altersgruppen. Wegen zum Teil fehlender Angaben konnten nur 1.558 Patienten in die Wertung einbezogen werden. Es sind jeweils die prozentualen Anteile pro Altersgruppe, die Mittelwerte ($\bar{x}$), die sich aus der Beziehung der Reaktionen einer Altersgruppe zur Gesamtzahl innerhalb eines Geschlechts ergeben, sowie die Standardabweichungen (s) angegeben. Der Toleranzbereich in der Grössenordnung einer Standardabweichung errechnet sich aus $\bar{x} \pm 1s$. Bei den Lokalanästhetika ist die Berechnung der Standardabweichung als Streuungsmass und des Toleranzbereichs wegen zu kleiner Häufigkeiten nicht sinnvoll.

Die Abbildungen 6 bis 8 stellen die Altersprofile in den drei Testgruppen grafisch dar. Es sind die Mittelwerte gegen das Alter aufgetragen. Wie aus diesen Abbildungen und den Tabellen 24 - 26 zu ersehen, sind die Altersverteilungen in den Medikamenten-

grundsubstanzen- und Chemotherapeutikareihen sowohl bei beiden Geschlechtern, als auch zwischen den beiden Reihen nahezu deckungsgleich. Die Spitze liegt jeweils in der vierten Lebensdekade. Lediglich bei den weiblichen, auf Chemotherapeutika reagierenden Patienten haben wir ein leichtes Plateau vom dritten bis vierten Lebensjahrzehnt. Bei den Lokalanästhetika zeigt die Altersverteilung der Frauen graphisch fast dasselbe Bild wie die übrigen Gruppen, allerdings mit höherem Anteil der 31 - 40-jährigen sowie einem erneuten Anstieg bei einem Lebensalter über 60 Jahren, der auch bei den Männern erkennbar ist. Die starke Zunahme und die grössten Häufigkeiten der Hautreaktionen treten bei den Männern hier zehn Lebensjahre später auf.

Im Einzelnen sind keine einseitigen Verschiebungen ausserhalb des Toleranzbereichs der Mittelwertkurven erkennbar. Die Standardabweichungen der männlichen Altersgruppen als Mass der Streuung um den Mittelwert sind grösser als die der weiblichen Gruppen. Dieses - bedingt durch die höhere Zahl weibliche Patienten - lässt gleichzeitig erkennen,dass die prozentualen Angaben der weiblichen Altersgruppen grössere Genauigkeit besitzen. Die Sensibilisierung gegen Dimethylaminophenazon scheint bei den Männern etwas später, bei den Frauen dagegen früher zu erfolgen. Auch für Isobutylallylbarbiturikum ergibt sich andeutungsweise dieses leicht veränderte Profil.

Jüngere weibliche Patienten reagierten vermehrt auf Scandicain als auf andere Lokalanästhetika. Xylocain verursachte bei weiblichen Personen erst in der vierten und fünften Dekade vermehrt Reaktionen im Hauttest. Für die männlichen Patienten ist wegen der geringen Zahl positiver Reaktionen in dieser Gruppe ein Vergleich der Altersverteilung einzelner Lokalanästhetika nicht möglich.

Medikamenten-Grundsubstanzen	männlich Anz. Ges.	männlich Alter ≤10 %	11-20 %	21-30 %	31-40 %	41-50 %	51-60 %	>60 %	weiblich Anz. Ges.	weiblich Alter ≤10 %	11-20 %	21-30 %	31-40 %	41-50 %	51-60 %	>60 %
Dimeth. am. phen.	35	2,9	2,9	14,3	28,6	34,3	11,4	5,7	69	4,4	14,5	23,2	20,3	13,0	13,0	11,6
Ph. dimeth. pyraz.	95	8,4	11,6	17,9	23,2	25,3	7,4	6,3	191	4,7	10,5	19,4	19,9	21,5	13,1	11,0
Phenacetin	105	4,8	11,4	19,1	30,5	16,2	8,6	9,5	224	3,6	12,5	21,9	25,5	19,2	9,8	7,6
A. Aceth. salicyl.	116	2,6	11,2	19,8	34,5	12,9	11,2	7,8	206	1,9	11,7	25,7	26,7	15,5	9,7	8,7
A. Diaeth. barbit.	130	3,1	10,8	21,5	26,9	20,0	9,2	8,5	270	2,6	12,2	21,1	28,7	21,1	8,2	6,3
Isobut. all. barbit.	50	4,0	4,0	26,0	28,0	16,0	12,0	10,0	151	2,7	15,2	19,9	24,5	21,9	9,3	6,6
A. Phen. barbit.	54	3,7	9,3	22,2	31,5	16,7	11,1	5,6	123	2,4	14,6	22,0	29,3	13,0	9,8	8,9
Gesamt (N)	585	25	58	118	170	111	57	4,6	1.234	38	156	269	314	231	124	106
$\bar{x}$ (%)	(100)	4,3	9,9	20,2	29,1	19,0	9,7	7,9	(100)	3,1	12,6	21,8	25,5	18,7	10,1	8,3
s	-	2,0	3,7	3,7	3,6	7,4	1,7	1,8	-	1,1	1,8	2,1	3,7	4,0	1,9	2,1
$\bar{x}$ + 1s	-	6,3	13,6	23,9	32,7	26,4	11,4	9,7		4,2	14,4	23,9	29,2	22,7	12,0	10,4
$\bar{x}$ - 1s	-	2,3	6,2	16,5	25,5	11,6	8,0	6,1		2,0	10,8	19,7	21,8	14,7	8,2	6,2

Tabelle 24: Verteilung der positiven Testergebnisse der Medikamentengrundsubstanzen auf Geschlecht und Alter der Patienten

Lokal-anaästhetika	männlich Anz. Ges.	männlich Alter ≤10 %	11-20 %	21-30 %	31-40 %	41-50 %	51-60 %	>60 %	weiblich Anz. Ges.	weiblich Alter ≤10 %	11-20 %	21-30 %	31-40 %	41-50 %	51-60 %	>60 %
Novocain	11	-	18,2	-	18,2	36,4	18,2	9,1	19	5,3	10,5	31,6	26,3	5,3	-	21,1
Pantocain	34	8,8	8,8	8,8	11,8	20,6	17,7	23,5	95	5,3	8,4	31,6	27,4	15,8	3,2	8,4
Xylocain	7	14,3	-	28,6	14,3	28,6	14,3	-	32	3,1	6,3	6,3	34,4	25,0	9,4	15,6
Scandicain	10	-	10,0	10,0	30,0	20,0	-	30,0	27	11,1	18,5	7,4	29,6	22,2	7,4	3,7
Hostacain	7	-	-	-	-	57,1	28,6	14,3	29	6,9	10,3	13,8	34,5	13,8	13,8	6,9
Hostacain spez.	23	4,4	13,0	13,0	26,0	27,1	13,0	8,7	43	4,7	7,0	25,6	32,6	16,3	7,0	7,0
Gesamt(N)	92	5	9	9	16	24	14	15	245	14	23	55	74	41	15	23
$\bar{x}$ (%)	(100)	5,4	9,8	9,8	17,4	26,1	15,2	16,3	(100)	5,7	9,4	22,5	30,2	16,7	6,1	9,4

Tabelle 25: Verteilung der positiven Testergebnisse der Lokalanästhetika auf Geschlecht und Alter der Patienten

Chemo-therapeutika	männlich Anzahl Ges.	Alter ≤10 %	11-20 %	21-30 %	31-40 %	41-50 %	52-60 %	>60 %	weiblich Anzahl ges.	Alter ≤10 %	11-20 %	21-30 %	31-40 %	41-50 %	51-60 %	>60 %
Penicillin	86	1,2	9,3	24,4	27,9	20,9	10,5	5,8	130	3,9	9,2	25,4	20,0	20,8	10,8	10,0
Propicillin	79	5,1	8,9	12,7	27,9	19,0	15,2	11,4	147	4,1	10,2	23,1	24,5	20,4	10,2	7,5
Ampicillin	104	2,9	6,7	26,0	28,9	17,3	11,5	6,7	162	3,7	11,1	24,1	28,4	16,7	9,9	6,2
Tetracyclin	151	6,0	8,6	19,2	21,9	23,2	12,6	8,6	272	2,2	12,1	23,9	20,6	20,2	12,5	8,5
Chloramph.	38	2,6	10,5	10,5	21,1	29,0	15,8	10,5	75	-	13,3	30,7	20,0	17,3	10,7	8,0
Streptomycin	50	4,0	20,0	24,0	18,0	24,0	8,0	2,0	84	1,2	7,1	27,4	23,8	19,1	10,7	10,7
Erythromycin	106	3,8	13,2	16,0	19,8	17,9	16,0	13,2	157	1,9	8,9	24,2	22,9	16,6	13,4	12,1
Neomycin	63	7,9	9,5	9,5	31,8	15,9	17,5	7,9	141	3,6	12,8	24,8	24,8	12,1	14,2	7,8
Aristamid	34	8,8	8,8	23,5	20,6	20,6	8,8	8,8	66	3,0	9,1	24,2	30,3	15,2	13,6	4,5
Gesamt (N)	711	32	72	134	174	145	93	61	1.234	34	132	306	290	221	146	105
$\bar{x}$ (%)	(100)	4,5	10,1	18,9	24,5	20,4	13,1	8,6	(100)	2,8	10,7	24,8	23,5	17,9	11,8	8,5
s		2,5	3,9	6,4	4,9	4,1	3,4	3,3		1,4	2,1	2,4	3,6	2,9	1,7	2,3
$\bar{x}$ + 1s		7,0	14,0	25,3	29,4	24,5	16,5	11,9		4,2	12,8	27,2	27,1	20,8	13,5	10,8
$\bar{x}$ - 1s		2,0	6,2	12,5	19,6	16,3	9,7	5,3		1,4	8,6	22,4	19,9	15,0	10,1	6,2

Tabelle 26: Verteilung der positiven Testergebnisse der Chemotherapeutika auf Geschlecht und Alter der Patienten

Abb. 6: Medikamenten-Grundsubstanzen

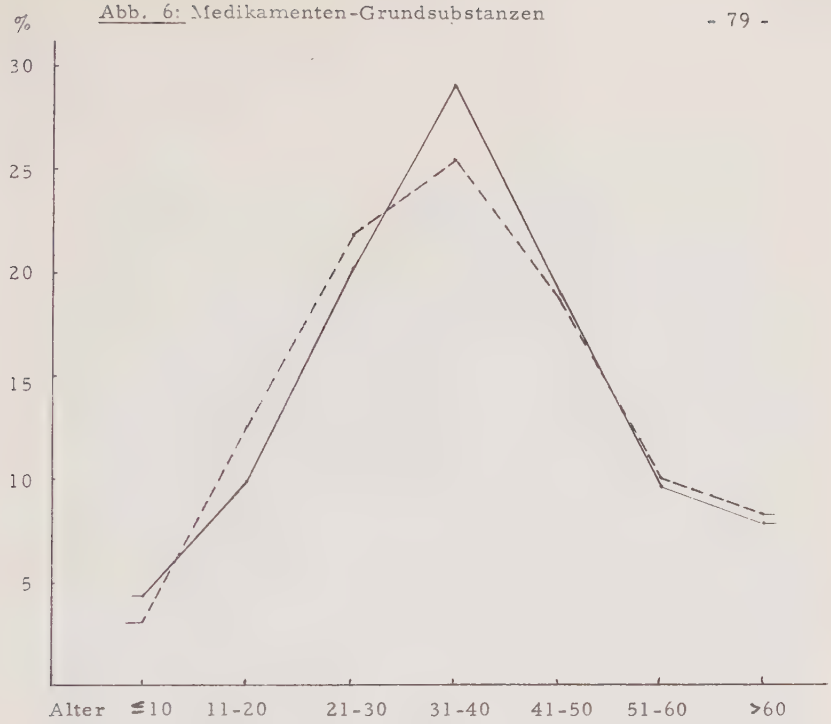
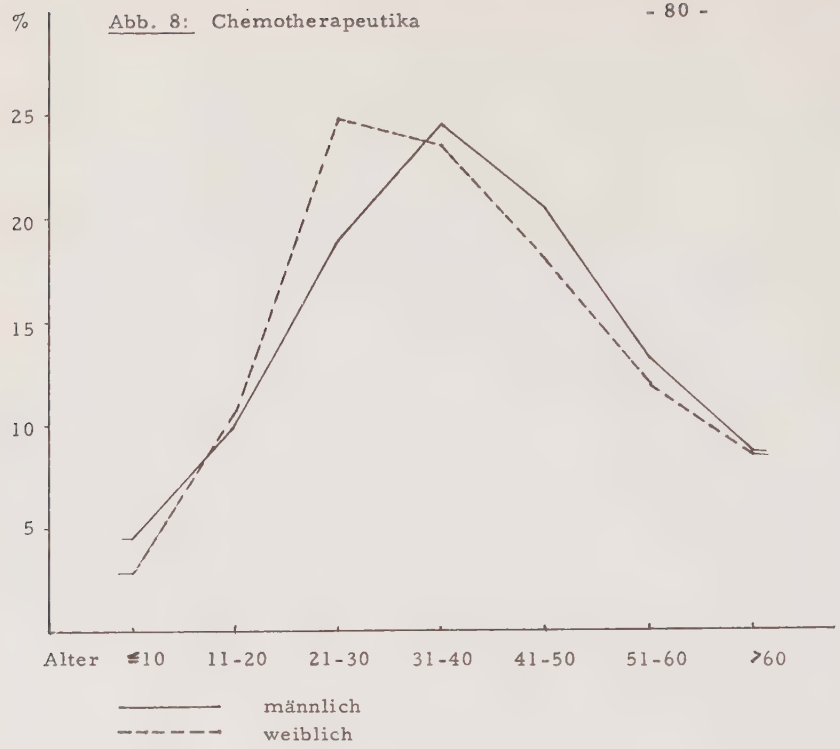


Abb. 7: Lokalanästhetika



Abbilungen 6, 7, 8: Altersprofile beider Geschlechter in den jeweiligen Arzneimittelgruppen

3.2.4 DISKUSSION

Die Häufigkeiten allergischer Arzneimittelreaktionen haben in den letzten 20 - 30 Jahren aufgrund eines explosionsartig gestiegenen Arzneimittelkonsums und Angebotsspektrumssehr stark zugenommen. Manifestationsorgan dieser Reaktionen ist zu einem sehr grossen Teil die Haut. Andererseits sind nicht alle arzneimittelbedingten Hautreaktionen allergischen Ursprungs. Die Hauttestung kann die oft schwierige Diagnose nur teilweise unterstützen und ist für einige arzneimittelbedingte Pathomechanismen nicht brauchbar oder nur wenig aussagefähig. So schliessen negative Penicillin-Intrakutantests einen anaphylaktischen Schock bei späterer Penicillininjektion nicht aus (30). Die Aussage gilt ebenso für andere Arzneimittel und sollte bei der Beurteilung von Testergebnissen und der Diagnosestellung berücksichtigt werden.

Um eine Angabe über die Allergenität eines Arzneimittels machen zu können, ist nicht nur die Zusammensetzung des Patientengutes, sondern auch die Häufigkeit und Art der vorherigen Anwendung des betreffenden Mittels ein entscheidendes Kriterium. Ausserdem muss die Möglichkeit gruppenallergischen Verhaltens berücksichtigt werden. Über die Applikation der einzelnen Substanzen können im Zusammenhang mit vorliegender Auswertung keine Angaben gemacht werden. Bei der Testdurchführung und Auswertung muss eine Reihe individueller Fakten berücksichtigt werden wie Substanzkonzentration, Patientenvor- und -nachbehandlung, Anzahl der testenden Personen, Klassifizierung bei der Bewertung. Aus diesen Gründen sind direkte Vergleiche mit Untersuchungen anderer Kliniken nur bedingt möglich.

3.2.4.1 Geschlecht und Alter der Patienten

Der Anteil weiblicher Patienten mit positiven Hautreaktionen auf Arzneimittel ist deutlich höher als der männlicher. Sowohl bei der

Zahl der Personen, als auch bei der Gesamtzahl aller Reaktionen besteht ein Verhältnis von 66 : 34. Gleichzeitig bedeutet dieses, dass Mehrfachsensibilisierungen für beide Geschlechter in gleichem Masse auftreten - Polyvalenzfaktor von insgesamt 2,3, innerhalb der drei Reihen zwischen 1,5 und 2,1. Es erscheint etwas fraglich, diesen doppelt so hohen Anteil weiblicher Patienten allein mit höherem Arzneimittelverbrauch nach häufigerem Arztbesuch zu erklären. Bereits in den ersten beiden Lebensdekaden besteht eine Relation von 66 : 34 für die weiblichen Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt noch Ausbildung und Beruf fast parallel zum Mann absolvieren. A d a m (2) ermittelt in seinem Patientengut ein Verhältnis weiblicher zu männlichen Patienten mit arzneimittelbedingten Allergodermien von 55 : 45, D a n i l o v i c (8) von 58 : 42 und H a u s t e i n (24) von 59 : 41. Die Frauen scheinen für Arzneimittelnebenwirkungen anfälliger zu sein, wie Tierversuche zeigten: Schlafmittel, Analgetika, Antipyretika wurden von männlichen Ratten aufgrund einer geschlechtsspezifischen Aktivitätserhöhung der Microsomenfermente der Leber schneller eliminiert, als bei der weiblichen Ratte (41).

Der Altersgipfel wird in der gesamten Literatur übereinstimmend in der dritten und vierten (z. T. bis 5.) Lebensdekade angegeben (8, 14, 35). Annähernd die Hälte unserer Patienten mit positivem Hauttest waren zwischen 20 und 40 Jahren alt. Das Altersprofil ist bei den Medikamentengrundsubstanzen und der Chemotherapeutika für beide Geschlechter fast identisch. Lediglich bei den Lokalanästhetika liegt der Altersgipfel der Männer erst in der fünften Lebensdekade. Der Arzneimittelverbrauch wird im Lebensabschnitt zwischen 20 und 40 Jahren sicherlich ansteigen, so dass die Zweitapplikation, die nach der Sensibilisierung zur klinischen Manifestation führt, sehr häufig gerade in diesen Zeitraum fällt.

3.2.4.2 Medikamentengrundsubstanzen

Bei der kutanen Testung der Standardreihe der Medikamentengrundsubstanzen ergaben sich die häufigsten positiven Reaktionen für das Diaethylbarbituricum, gefolgt von Phenacetin und Acethylosalicylicum. 43 % aller Reaktionen in dieser Reihe erfolgten auf Barbiturate, 57 % auf Analgetika. Mit nur 5,7 % zeigte Dimethylaminophenazon die geringste Reaktionshäufigkeit. Ein direkter Zahlenvergleich mit anderen Untersuchungen ist nicht möglich, da Testergebnisse derartiger Standardreihen wie auch L ü c k e r a t h und S t e i g l e d e r (15) sie 1973 vorschlagen, bisher kaum zur Auswertung gelangten. A d a m (2) hat bei seinen, wegen arzneimittelbedingter Allergodermatosen stationär behandelten Patienten Analgetika/Antipyretika (147 Fälle) annähernd genau so häufig als auslösende Ursache wie Antibiotika (141 Fälle). Sedativa, Hypnotika und Narkotika weisen nur ein Drittel (47 Fälle) dieser Häufigkeiten auf. R i c h t e r (39) dagegen ermittelt 19,6 % für die Analgetika-Gruppe und 14,5 % für die Barbiturate, neben 37,7 % Penicillin. Penicillin, Analgetika, Barbiturate und Sulfonamide bilden in fast allen Publikationen mit wechselnder Reihenfolge die Spitzengruppe. Das Sulfonamid Aristamid zeigte trotz der Zugehörigkeit zur Paragruppe die geringste Anzahl positiver Reaktionen in der Reihe der Chemotherapeutika.

3.2.4.3 Chemotherapeutika

Die durchgehend in der Literatur angegebenen, jeweils grössten Häufigkeiten für auftretende Penicillin-Reaktionen konnten mit unseren Testergebnissen nicht ganz bestätigt werden. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Chemotherapeutika wie auch die Lokalanästhetika bei uns grundsätzlich epikutan vorgetestet werden und bei hier auftretenden positiven Reaktionen eine

weitere kutane Testung unterbleibt. Epikutan zeigten sich die häufigsten Reaktionen auf Chloramphenicol und Neomycin, sowie Penicillin und Propicillin (47). Wegen einiger falsch-positiver Reaktionen auf Tetracyclin und Erythromycin bis 1973 sollen nur die Ergebnisse von 1974 bis 1976 (Tabelle 22) berücksichtigt werden. Danach reagierten die Patienten am häufigsten auf Tetracyclin, Propicillin und Ampicillin. Das Externum Neomycin verursachte bei der kutanen Testung noch 13 % aller positiven Hauttests der Chemotherapeutikareihe. Leider muss hier die Frage der Exposition und vorausgegangenen Applikation unbeantwortet bleiben. Aus dem Grunde kann auch nicht beurteilt werden, wieviele der positiven Reaktionen auf Penicillin G und die halbsynthetischen Penicilline Ampicillin und Propicillin gruppenallergischer Natur sind. Das Sulfonamid Aristamid lässt anhand der Ergebnisse kaum "Para-Eigenschaften" erkennen und bestätigt seine bekannt gute Verträglichkeit.

Aus der Literatur sollen hier einige Zahlen zur vergleichenden Diskussion gestellt werden, wobei berücksichtigt werden muss, dass diese Standardreihen jeweils unterschiedliche Zusammensetzungen aufweisen. G o n z a l e s (14) ermittelt bei 134 Patienten mit Sensibilisierungen gegen Antibiotika 62 % der Fälle gegen Penicillin, 48 % gegen Streptomycin, jeweils 27 % gegen Chloramphenicol und Kanamycin, 19 % gegen Terramycin, sowie 7 % gegen Erythromycin. R i c h t e r (39) findet ebenfalls die häufigsten Reaktionen gegenüber Penicillin, Chloramphenicol und Sulfonamide im Zeitraum von 1957 bis 1965 mit 19,3 %, 10,8 %, 15,7 % und im Zeitraum 1968 bis 1974 mit 37,7 %, 21,6 % und 6,3 % in der genannten Reihenfolge. D a n i l o v i c (8) hat 1964 unter 172 Arzneimittelallergien 88 Fälle mit Penicillin als Ursache, 21 Fälle mit Streptomycin, 8 Fälle mit Chloramphenicol und 4 Fälle mit Tetracyclin als auslösende Ursachen. Die Auswertung von M u r a n a k a (35) ergibt 116 Reaktionen auf

Penicillin, 91 auf Sulfonamide, 7 auf Chloramphenicol, 6 auf Tetracyclin und 2 auf Streptomycin. Diese Untersuchungen führen alle Penicillin deutlich an erster Stelle, während die weitere Reihenfolge recht unterschiedlich ist, was in erster Linie durch stark differierende Anwendungsbreiten der einzelnen Präparate bedingt sein dürfte. Auch die bei unseren Untersuchungen relativ niedrig gefundenen Werte für Penicillin und das vor allem vom Pflegepersonal gefürchtete Streptomycin sind mit deutlich rückläufigem Verbrauch dieser Präparate zu erklären, die immer mehr durch jüngere Entwicklungen, z. B. halbsynthetische Penicilline, ersetzt werden. Der Wert für Tetracyclin von 17 % scheint allerdings immer noch überhöht und eine erneute Überprüfung der zur Testung kommenden Konzentration sollte den Ausschluss von falsch-positiven Ergebnissen sicherstellen.

3.2.4.4 Lokalanästhetika

Nur 13 % der Patienten mit positivem Kutantest bei Verdachtsdiagnose Arzneimittelallergie reagierten auf Lokalanästhetika . Mit Abstand die häufigsten positiven Reaktionen gab es auf die "Parasubstanz" Pantocain, während das Novocain die Zugehörigkeit zu dieser Substanzgruppe nicht erkennen lässt und mit 9,4 % den niedrigsten Wert ergibt. Alle anderen Präparate erzeugten mit etwa 10 % annähernd die gleiche Anzahl positiver Hauttests. Lediglich Hostacain spezial - mit Adrenalin-Zusatz - liegt mit 19,4 % etwa doppelt so hoch. Die Diskrepanz zwischen den beiden Parasubstanzen Novocain und Pantocain bedarf einer weiteren Untersuchung, denn auch das "Para" Aristamid war im gesamten Zeitraum bei grösserer Testfrequenz - die Lokalanästhetikareihe wird nicht so häufig geprüft wie die Chemotherapeutika und Medikamentengrundsubstanzen - weniger häufig positiv. Es könnte hier bedeutungsvoll sein, dass Pantocain eine um den Faktor 10 höhere Toxizität besitzt als das Novocain (29). Unter diesem Aspekt könnte die

beim Scratch-Test eingesetzte Konzentration von 2 % zu hoch sein. Es bleibt ausserdem die Frage, ob Novocain wegen des anhaftenden negativen Rufes der hohen Allergenpotenz in entscheidendem Masse weniger häufig appliziert wird. Bei Betrachtung der Ergebnisse der Epikutantestung auf Lokalanästhetika zeigen alle Parasubstanzen hier unter Führung des Panthesins deutlich höhere Werte als die übrigen Präparate. Das Pantocain ergab auch epikutan grössere Reaktionshäufigkeiten als die Parastoffe Novocain und Anaesthesin,allerdings nicht im Ausmass der kutanen Testung.

Auch die grössere Reaktionshäufigkeit auf Hostacain spezial ist schwerlich erklärbar. Die Differenz in der Reaktionsanzahl zum Hostacain kann nur durch den Adrenalinzusatz bewirkt sein. Kopplungsmechanismen wären möglich. Der Zusatz von Adrenalin als Vasokonstringens zu den Lokalanästhetika ist nicht nur in der Zahnmedizin die Regel. Die Vermutung liegt also nahe, dass besonders in Bezug auf den Hostacainwert hier andere Pathomechanismen im Spiel sind. Da Adrenalin die Histaminwirkung dämpfende Eigenschaften besitzt, ist diese Reaktionshäufigkeit zumindest unerwartet und sollte genauer analysiert werden. Eine Ursache könnte beispielsweise die durch die Vasokonstriktion bedingt länger anhaltende höhere Konzentration des Präparates im Hautareal des kutanen Testes sein. Testergebnisse anderer Untersuchungen über Lokalanästhetika mit Adrenalinzusatz im Vergleich zu solchen ohne Zusatz habe ich in der Literatur nicht finden können.

3.2.5 Zusammenfassung

Die positiven Ergebnisse der im Allergietestlabor der Bonner Universitäts-Hautklinik als Scratch-Test ausgeführten kutanen Allergietestungen auf Arzneimittel in den Jahren 1970 bis 1976 wurden bezüglich Häufigkeiten und Geschlecht und Alter der Patienten ausgewertet. Es wurde in drei Standardreihen geprüft,

die Reihe der Medikamentengrundsubstanzen, der Chemotherapeutika und der Lokalanästhetika. Die Testung auf Chemotherapeutika und Lokalanäthetika erfolgt nur nach negativem Ausgang der vorangegangenen Epikutan-Vortestung.

56,5 % der Patienten mit positivem Testergebnis reagierten auf Medikamentengrundsubstanzen, 53,3 % auf Chemotherapeutika und 13,7 % auf Lokalanästhetika. Der Anteil weiblicher Patienten ist mit 66 % (bei Lokalanästhetika sogar 72,5 %) doppelt so hoch wie der männlicher Patienten. Das Altersprofil zeigt innerhalb der einzelnen Standardreihen und innerhalb der Gruppen beider Geschlechter nur geringe Abweichungen untereinander, lediglich bei Lokalanästhetika erfolgt ein stärkerer Anstieg und die Lage des Altersgipfels 10 Jahre später von der dritten bis fünften Lebensdekade. In den übrigen Reihen liegt das Altersmaximum jeweils im vierten Lebensjahrzehnt.

In der Reihe der Medikamentengrundsubstanzen ergaben sich die häufigsten positiven Reaktionen auf Diaethylbartituricum mit 22 % und Phenacetin mit 18 %. Auf die Analgetika entfielen innerhalb dieser Reihe 57 % aller Reaktionen, auf Barbiturate 43 %.

Bei den Chemotherapeutika wurden nur die Jahre 1974 bis 1976 ausgewertet, da in den vorangegangenen Jahren einige falsch-positive Reaktionen als Folge zu hoher Substanzkonzentration das Bild verfälschen. Reaktionen auf Tetracyclin (17 %), Ampicillin (15,3 %) und Propicillin (15,7 %) traten am häufigsten auf. Penicillin (11,6 %) und Streptomycin (6,2 %) ergaben vermutlich aufgrund des in den letzten Jahren stark zurückgegangenen Verbrauchs und Ersatz durch andere wirkungsverwandte Präparate geringere Werte als im Durchschnitt der Literatur zu finden. Ampicillin und Propicillin zeigen mit Penicillin gruppenallergisches Verhalten, jedoch kann wegen fehlender Informationen über vorausgegangene Applikationen das Ausmass nicht abgeschätzt werden. Der Wert

für Tetracyclin erscheint leicht überhöht und eine Überprüfung der zur Testung verwendeten Konzentration sollte hier Sicherheit verschaffen.

In der Lokalanästhetikareihe fällt die Parasubstanz Pantocain mit 40 % aller Reaktionen deutlich heraus, während Novocain (Procain) den niedrigsten Wert (9,4 %) ergibt und die Zugehörigkeit zu dieser Substanzgruppe nicht erkennen lässt. Es stellt sich die Frage, ob die wesentlich höhere Toxizität des Pantocains bei Testung in gleicher Konzentration hier von ursächlicher Bedeutung ist. Xylocain, Hostacain und Scandicain zeigten die gleiche Reaktionshäufigkeit dieser Reihe mit etwa 10 %. Hostacain spezial mit Adrenalinzusatz liegt dagegen mit 19,4 % etwa doppelt so hoch.

4.1 ANHANG I

Allergenextrakte der intrakutanen Testung

Zeit I (1970 - 1974) Inhalationsallergene

1. Gräserpollenmischung:	Straussgras	Lolch
	Fuchsschwanz	Rohr-Glanzgras
	Ruchgras	Lieschgras
	Glatthafer	Rispengras
	Trespe	Roggen
	Kammgras	gelber Wiesenhafer
	Knäuelgras	Mais
	Schwingel	Weizen
	Honiggras	Segge
2. Baumblütenpollen-mischung:	Linde	Buche
	Akazie	Goldrute
	Holunder	Liguster
	Haselnuss	Pappel
	Jasmin	Weide
	Flieder	Ulme
	Ahorn	Birke
3. Blumenpollen-mischung:	Wegerich	
	Ampfer	
	Wiesenraute	
	Dahlie	
	Sonnenblume	
4. Tierhaare und Schuppen:	Hundehaare	Pferdehaare
	Katzenhaare	Kaninchenhaare
	Rinderhaare	Sittichfedern

5. Bettfedern:

6. Wolle und Baumwolle:

7. Hausstaub

   Tabak (nur etwa bis 1973 geprüft)

8. Schimmelpilze I

9. Schimmelpilze II

Zeit II(1974 - 1976)

1. Mischpollen I :	(Bäume)	Erle	Platane
		Flieder	Ulme
		Haselnuss	Weide
		Pappel	
2. Mischpollen II :	(Bäume)	Akazie	Holunder
		Birke	Jasmin
		Buche	Liguster
		Eiche	Linde
		Esche	Ölbaum
3. Mischpollen III :	(Gräser)	Gerste	Ruchgras
		Hafer	Weizen
		Knäuelgras	Fuchsschwanz
		Roggen	Rispengras
4. Mischpollen IV:	(Gräser)	Honiggras	Trespe
		Kammgras	Wiesenhafer
		Mais	Lieschgras
		engl. Raygras	Wiesenschwingel
		Straussgras	
5. Mischpollen V :	(Kräuter)	Beifuss	Hopfen
		Goldrute	Löwenzahn
		Gänsefuss	Wegerich
		Glaskraut	

6. Tierepithelien I:	Hundeepithelien	Katzenepithelien
	Kaninchen-"	Pferdeepithelien
7. Tierepithelien II:	Rinderepithelien	Schweineepithelien
	Schafwolle	Ziegenepithelien
8. Federmischung		
9. Hausstaub		
10. Schimmelpilze I		
11. Schimmelpilze II		

Nahrungsmittelallergene

Zeit A (1970 - 1975)

1. Mehl:	Roggenmehl	Buchweizenmehl
	Weizenmehl	Hafermehl
	Gerstenmehl	
2. Eier und Milch:	Hühnereiweiss	Milch
	Hühnereigelb	
3. Fleisch:	Schweinefleisch	Hammelfleisch
	Rindfleisch	Hühnerfleisch
4. Fisch:	Hering	Scholle
	Kabeljau	Muschel
	Rotbarsch	Forelle
5. Hülsenfrüchte:	Erbse	Linse
	Bohne	
6. Vegetabilien:	Kartoffel	Apfel
	Tomate	Birne
	Apfelsine	

Zeit B (1975 - 1976)

1. Fleisch:	Rindfleisch	Hammelfleisch
	Schweinefleisch	Hühnerfleisch
2. Fisch:	Hering	Seezunge
	Kabeljau	Thunfisch
	Sardine	
3. Ei		
4. Milch		
5. Zitrusfrüchte:	Apelsine	Zitrone
	Grapefruit	
6. Gemüse I:	Blumenkohl	Weisskohl
	grüne Bohnen	Spinat
	Rotkohl	
7. Gemüse II:	Paprika	Aubergine
	Tomate	
8. Hülsenfrüchte:	Linse	Erbse
	weisse Bohne	
9. Mehl:	Maismehl	Weizenmehl
	Roggenmehl	Gestenmehl

4.2 ANHANG II

Standardreihen der kutanen Testung

a) Medikamenten-Grundsubstanzen

1. Dimethylaminophenazon
2. Phenyldimethylpyrazolon
3. Phenacetin
4. Acidum Acethylosalicylicum
5. Acidum Diaethylbarbituricum
6. Isobutylallylbarbituricum
7. Acidum Phenylbarbituricum

b) Chemotherapeutika

1. Penicillin G
2. Propicillin (Baycillin)
3. Ampicillin (Binotal, Amblosin)
4. Tetracyclin (Achromycin, Hostacyclin)
5. Chloramphenicol (Paraxin, Leukomycin)
6. Streptomycin
7. Erythromycin
8. Neomycin
9. Aristamid

c) Lokalanästhetika

1. Novocain	2 %
2. Pantocain	2 %
3. Xylocain	2 %
4. Scandicain	2 %
5. Hostacain	1 %
6. Hostacain spez.	1 %

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aas, K.: Antigens and Allergens of Fish; Intern. Arch. of Allergy a. Appl. Immunology 36 (1969), 152 - 155

2. Adam, H: Zur Frage der Häufigkeit von Arzneimittel-Allergodermien; Allergie u. Immunologie 18 (1972), 73 - 80

3. Barbee, R.A., M.D. Lebowitz, H.C. Thompson, B. Burrows: Immediate Skin-Test Reaktivity in a General Population Sample; Annuals of Internal Medicine 84 (1976), 129 - 133

4. Bohlmann, H.G.: Allergiediagnostik und Desensibilisierung beim Asthma bronchiale im Kindesalter; Archiv für Kinderheilkunde 181 (1970), 1

5. Braun, W.: Diagnostik und Therapie der durch Pollen und Sporen verursachten Krankheiten der Haut und Schleimhaut; Allergien durch Pollen und Sporen, Mitteilung VI der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1971), 117 - 147

6. Brehm, K., K. Block, M. Doepp: Antigenität d. Serumalbumins bei Allergie gegen Katzen- und Hundeepithel und Bedeutung des RAST in der Allergiediagnostik; Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 472 - 476

7. Bryant, D.H., M.W. Burns: Skin-Prick Test - Reactions to Inhalant Allergens in Asthmatic Patients; The Medical Journal of Australia 1976, 918 - 924

8. Danilovic, V, M. Ljaljevic: Unsere Beobachtungen über die Arzneimittelallergien mit besonderer Berücksichtigung der Penicillin- und Vitamin-B_1-Allergien, Allergie und Asthma 11 (1965), 185 - 193

9. Edfors-Lubs, M.L.: Allergy in 7000 Twin - Pairs; Acta Allergologica 26 (1971), 249 - 285

10. Erdmann, G.: Klinik der Pollenallergie; Allergologie 1 (1978), 11 - 17

11. Frowein, N.: Über die Bedeutung falsch-positiver Reaktionen und stummer Sensibilisierungen für die Beurteilung intrakutaner Testergebnisse, Inaug.-Diss., Bonn 1973

12. Gell, P.G.H., R.R.A. Coombs: Clinical Aspects of Immunology; Blackwell Scientific Publications, Oxford 1975

13. Gheroghiu, Th.: Methodik der Allergie-Diagnose; Med. Welt N.F. 20 (1969), 123 - 134

14. Gonzales, I de la Reguera, D. Martin-Gil, A. Oehling: Zur Häufigkeit der Antibiotika-Sensibilisierung; Allergie und Immunologie 17 (1971), 207 - 210

15. Gottmann-Lückerath, I., G.K. Steigleder: Nachweis von Arzneimittelallergien durch Hauttests; Praktische Allergiediagnostik, G. Thieme, Stuttgart (1974) 115 - 128, Hrsg. M. Werner, V. Ruppert

16. Gronemeyer, W.: Intrakutaner Allergentest; Praktische Allergiediagnostik, G. Thieme, Stuttgart (1974), 11 - 23 Hrsg. M. Werner, V. Ruppert

17. Gronemeyer, W.: Zum Krankheitsbegriff der Allergosen; Allergologie 1 (1978), 1 - 6

18. Gronemeyer,W.: Welche Bedeutung hat die Isolierung von Allergenen für die klinische Allergologie? Schriftenreihe Allergopharma, J. Ganzer KG, 2 (1972), 9 - 12

19. Hagermann, G.: Arzneimittelreaktionen der Haut; Allergie und Asthma 16 (1970, 1 - 9

20. Hagy, G.W., G.A. Settipane: Die Prognose positiver Allergiehauttests bei einer symptofreien Population über 3 Jahre; J. Allergy 48 (1971), 200 - 211

21. Hamaway, P.J., J.S. Hyde: Scratch and Intradermal Skin Testing; A Comparative Study in 250 Atopic Children; Ann-Allergy 28 (1970), 413 - 418

22. Hansen, K.: Allergie
G. Thieme, Stuttgart 1957

23. v.d. Hardt, H., W. Meiser: Allergentestungen beim kindlichen Asthma bronchiale;
Mschr. Kinderheilkunde 123 (1975), 577 - 587

24. Haustein, U.F., H.E. Kleine-Natrop: Flüchtige Arzneimittelexantheme und ihre aktuellen Ursachen;
Allergie und Asthma 13 (1967), 221 - 234

25. Illig, H., E. Simon: Ätiologie und Lebensalter beim Asthma bronchiale; Allergie und Asthma 11 (1965), 260 - 269

26. Kämmerer, H.: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen;
J. F. Bergmann, München, 1956

27. Kersten, W., G.T. Hoek: Die Pollinosis aus biologischer und klinischer Sicht;
Med. Klinik 72 (1977), 669 - 673

28. Kleinhans, D.: Pollen-Allergie
Zeitschrift für Allgemeinmedizin 51 (1977), 674 - 678

29. Krüger, E.: Operationslehre für Zahnärzte;
Quintessenz, Berlin 1977

30. Leifermann, K.M., G.J. Gleich: The Cross-Reactivity of IgE-Antibodies with Pollen Grass.
J. Allergy clin. Immunology 58 (1976) 129 - 139

31. Marghescu, S.: Reaktionstypen allergischer Hautkrankheiten;
Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie 8 (1976), 91 - 97

32. Michel, H.: Voraussetzungen, Indikationen und Kontraindikationen für Allergenhauttestungen;
Praktische Allergiediagnostik, G. Thieme, Stuttgart 1974, 82 - 94
Hrsg. M. Werner, V. Ruppert

33. Mirsalim, M.: Behandlungsergebnisse während und nach spezifischer Desensibilisierungsmassnahmen von Allergikern;
Allergie und Immunologie 18 (1972), 109 - 116

34. Much, Th., B. Wütherich, T. Töndury: Zur Klinik, Diagnose und Therapie der Nahrungsmittelallergie;
Zschr. für Hautkrankheiten 53 (1978), 141 - 149

35. Muranaka, M., H. Okumura, K. Takeda, K. Koizumi, H. Igirashi, H. Ninomiya, S. Suzuki: Population Studies on Drug Hypersensitivities;
Acta allergologica 28 (1973), 50 - 61

36. Raab, W.: Grundlagen der Arzneimittelallergien
Diagnose von Arzneimittelallergien, Urban und Schwarzenberg 1968

37. Rasmuson, M., E. Collinder, A. Henschen-Edman, G. Widström: Allergic Reaction Patterns in Relation to Age, Sex, Season, Eosiniphilia and some Genetic Marker Systems.
Acta allergologica 28 (1973), 365 - 400

38. Rhyner, K.: Über die Bedeutung von Hauttestungen bei Arzneimittel-Allergien;
Inaug.-Diss., Zürich 1969

39. Richter, G.: Ätiologie und Morbidität der Arzneimittelexantheme aus der Sicht einer Klinik;
Derm. Mschr. 162 (1976), 533 - 539

40. Richter, J., J. Oehme: Erkrankungen mit kutan-vasculären allergologischen Testuntersuchungen und spezifischer Hyposensibilisierung im Routinebetrieb einer Kinderklinik;
Mschr. Kinderheilkunde 120 (1972), 410 - 412

41. Riethling, A.K.: zitiert nach Adam, All. u. Immunol. 18

42. Romanski, B.: Untersuchungen über die Häufigkeit der Allergie gegen Schimmelpilzsporen bei Asthmakranken in den polnischen Seestädten;
Allergie und Asthma 12 (1966), 127 - 133

43. Rudolph, R., G. Kunkel, R.D. Staud, C. Baumgarten, G. Kossak: Rhinomanometrisch-thermometrische Untersuchungen zur Haut-Schleimhaut-Relation von Roggen-, Weizen-, Gersten- und Haferpollen bei Patienten mit Rhinitis pollinosa;
Allergologie 1 (1978), 27 - 34

44. Rudolph, R., H. Meier-Duis., G. Kunkel, R.D. Staud, U. Stock: Über die Bedeutung von Tierhaarallergien bei Erkrankungen der oberen Luftwege;
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 2557 - 61

45. Rüdiger, W.: Die perenniale allergische Rhinitis;
Med. Welt 14 (1965), 683 - 689

46. Ruppert, V.: Die sozialmedizinische Bedeutung der allergischen Krankheiten;
Therapiewoche 46 (1970), 2980-86

47. Schmidt, G.: Zur Frage des Vorkommens und der Häufigkeit positiver Hauttests in der Allergiediagnostik, Analyse der Ergebnisse epikutaner Hauttestungen 1970 - 1976,
Inaug.-Diss. Bonn, in Vorbereitung

48. Schöpf, E.: Haut und Allergie
Consilium aktuell 2 (1977), 5 - 22

49. Schöpf, E.: Gruppenallergie bei Arzneimitteln; Praktische Allergiediagnostik, G. Thieme, Stuttgart 1974, Hrsg. M. Werner, V. Ruppert

50. Schöpf, E.: Praktisch wichtige Probleme der Gruppenallergie; Ztschr. Haut- und Geschlechtskrankheiten 47 (1972) 335 - 346

51. Schultze-Werninghaus, G., E. Gonsior, C. Thiel, R. Kroidl, J. Meier-Sydow: Häufigkeiten und korrelative Beziehungen von diagnostischen Kriterien bei der Tierschuppenallergie. Acta allergologica 31 (1976), 44 - 60

52. Schultze-Werninghaus, G., E.Gonsior: Antigenspektrum und Reaktionsbeurteilung im Routine-Hauttest, Mschr. Kinderheilkunde 124 (1976) 231 - 234

53. Schulz, K. H.: Syndrome der Arzneimittelallergie Zschr. Haut- und Geschlechtskrankheiten 47 (1972), 319 - 328

54. Schwarting, H.H.: Diagnostik und Therapie allergischer Erkrankungen, Schriftenreihe der Allergopharma, J. Ganzer 1 (1976), 17 - 25

55. Smith, J.M.: Skin Tests and Atopic Allergy in Children, Clinical Allergy 3 (1973), 269 - 275

56. Spieksma, F. Th. M.: Hausstaubmilben als Asthmaursache; Allergie und Immunologie 22 (1976), 383 - 392

57. Stix, E., M.L. Feretti: Grundwerte des Pollen- und Sporengehaltes der Luft in der BRD 1967 - 1970 Mitteilung XI der Deutschen Forschungsgemeinschaft 1974

58. Stork, H.: Indikationen und Bewertung kutaner Testformen in der dermatologischen Diagnostik Fortschr. prakt. Derm. Venerologie 6 (1970), 1986 - 1996

59. Stork, H.: Allergie, Theorie und Praxis Huber, Bern, 1973

60. Veltman, G.: Dermatologie für Zahnmediziner Thieme, Stuttgart, 1976

61. Voorhorst, R.: Die klinische Bedeutung der Hausstaubmilbenallergie für die Pathogenese des Asthma bronchiale;
Med. Klinik 67 (1972), 646 - 651

62. Voorhorst, R.: Hausstauballergie;
Med. Welt 5 (1969), 226 - 232

63. Wenderoth, H.: Allergien durch Nahrungsmittel;
Ärztliche Mitteilungen 40 (1962), 2029 - 2033

64. Werner, M.: Diagnostische Bedeutung und klinische Interpretation der Hautproben
Praktische Allergiediagnostik, G. Thieme, Stuttgart 1974
Hrsg. M. Werner, V. Ruppert

65. Wildführ, G.: Erfahrungen mit Allergietestungen;
Allergie und Asthma 1 (1955), 108 - 112

66. Wright, G.L.T., E.H. Derrick: The Role of Allergens in the Aetiology of Astma in Brisbane
The Medical Journal of Australia (1975), 375 - 380

67. Wüthrich, B.: Pollinosis des Kindes als Prototyp einer atopischen Krankheit;
Mschr. Kinderheilkunde 124 (1976), 702 -705

LEBENSLAUF

Name:	Reinhard Koop
geboren:	3. Juli 1947 in Hamburg-Niendorf
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Schulbildung

1954 - 1958	Volksschule in Hamburg-Niendorf
1958 - 1965	Gymnasium am Bondenwald, Hamburg-Niendorf

Berufsausbildung

1965 - 1967	Landwirtschaftl. Lehre in Bordesholm, Kreis Rendsburg
März 1967	Landwirtschaftl. Gehilfenprüfung in Bordesholm
April - Sept. 1967	Landwirtschaftl. Praktikum in Bordesholm
April - Sept. 1969	Landwirtschaftl. Praktikum in Südengland

Bundeswehr

Oktober 1967 - März 1969

1. Studium

WS 1969/1970 - SS 1972	Landwirtschaft an der Fachhochschule Südost-Westfalen, Abteilung Landbau, Soest Examen als Ing. grad. agrar. im Juni 1972

Berufsausübung

Okt. - Nov. 1972	Verwaltung öffentlicher Dienst
Dez. 1972 - Sept. 1974	Laborleiter in einem Betrieb der chemischen Industrie

2. Studium

ab WS 1974/75	Zahnmedizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn Vorphysikum: SS 1975 Physikum: WS 1976/77 Staatsexamen: WS 1979/80